

**ASSOCIAZIONE ITALIANA
EMATOLOGIA ONCOLOGIA
PEDIATRICA**



**RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEL
CATETERE VENOSO CENTRALE
IN ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA**

***A CURA DEL
CSD TERAPIA DI SUPPORTO
CON
LA COLLABORAZIONE DI
CSS DIFETTI DELLA COAGULAZIONE
E
CDS INFEZIONI***

OTTOBRE 2005

INDICE

Obiettivi.....	Pag. 1
Tipologie di CVC a permanenza.....	Pag. 2
Indicazione al catetere venoso centrale: CVC si o no?.....	Pag. 13
Quale catetere e quale tecnica d'inserimento.....	Pag. 15
Preparazione al posizionamento del CVC.....	Pag. 17
Profilassi antibiotica.....	Pag.19
Controindicazioni al posizionamento del CVC.....	Pag.19
Consenso informato.....	Pag.20
Linee guida al posizionamento dei CVC.....	Pag. 21
Riparazione CVC	Pag.32
Rimozione CVC.....	Pag.33
Istruzioni per l'uso del CVC: generalità.....	Pag. 36
Mantenimento della pervietà del CVC parzialmente impiantabile	
- Eparinizzazione di un catetere non valvolato.....	Pag. 39
- Lavaggio di un catetere valvolato.....	Pag.43
Sostituzione isolata del "tappino" del catetere.....	Pag.46
Prelievo ematico da CVC parzialmente impiantabili.....	Pag.49
Medicazione dell'emergenza del catetere.....	Pag. 52
Infiammazione locale/infezione sito del CVC.....	Pag.56
Gestione dei CVC totalmente impiantabili.....	Pag.56.

Consigli utili per la gestione del CVC a domicilio.....	Pag.64
Complicanze.....	Pag.66
Complicanze relative all'inserzione del CVC	Pag. 67
Complicanze locali.....	Pag.69
Complicanze meccaniche	Pag.70
Trattamento trombolitico endoluminale ..	Pag.76
Trattamento trombolitico sistemico.....	Pag.77
Complicanze sistemiche.....	Pag.78
Trombosi associate al CVC.....	Pag.78
Infezioni.....	Pag.88
Lettere consigliate.....	Pag.98
Appendice: Generalità sui farmaci per il trattamento delle trombosi in età pediatrica.....	Pag. 101

PREFAZIONE

Il catetere venoso centrale a lunga permanenza (CVC) fu introdotto nel 1973 da Broviac (CVC Broviac in silicone); nel 1979 Hickman ne presentò una variante con un maggior diametro interno; agli inizi degli anni 80 furono immessi sul mercato i sistemi totalmente impiantabili tipo Port. In questi ultimi trenta anni sono state apportate ulteriori migliorie e modifiche per quanto riguarda i materiali ed altre caratteristiche tecniche, sia da parte della ditta depositaria del marchio sia da parte di altre compagnie che hanno presentato sul mercato modelli altrettanto validi.

L'uso del CVC si è andato quindi diffondendo molto rapidamente per gli innegabili vantaggi per i pazienti e si è rivelato un supporto indispensabile per l'intensificazione delle chemioterapie. Nel campo dell'oncologia e dell'ematologia pediatrica il CVC ha contribuito in modo importante a migliorare la qualità di vita dei malati, facilitandone notevolmente la gestione medico-infermieristica.

Il suo utilizzo estensivo, tuttavia, ha messo in evidenza la possibilità di insorgenza di numerose complicanze ad esso strettamente correlate e sono stati pubblicati numerosi studi per definire le migliori strategie per la loro prevenzione e trattamento. L'esperienza decennale dei centri AIEOP ha portato negli anni alla stesura di diversi protocolli di comportamento per una corretta gestione del catetere e delle complicanze, frutto di riunioni sia a livello nazionale sia locale, da parte del personale medico ed infermieristico. Sono state così elaborate raccomandazioni di comportamento nell'uso del CVC dal momento della decisione dell'inserimento al momento della rimozione, destinate sia all' équipe curante sia al paziente ed alla sua famiglia.

Al fine di migliorare ulteriormente la qualità e l'appropriatezza dell'utilizzo del CVC a permanenza in emato-oncologia pediatrica nei Centri AIEOP, il CSD Terapia di Supporto, con il contributo del CSS Difetti della Coagulazione e CSD Infezioni, ha deciso di aggiornare e rielaborare delle RACCOMANDAZIONI per un corretto uso del CVC che derivano dall'esperienza dei vari Centri, dall'analisi della letteratura e da un'ampia discussione tra gli operatori coinvolti nella cura del bambino onco-ematologico. Queste Raccomandazioni sono quindi il risultato di un'analisi delle procedure adottate nei centri AIEOP con l'intento di definire soprattutto gli aspetti che sono del tutto condivisibili, lasciando ad ogni équipe discrezionalità per modifiche non sostanziali su aspetti procedurali, atteso che nessuna raccomandazione potrà e dovrà essere applicata nelle diverse condizioni di lavoro o alle situazioni cliniche senza una valutazione critica. Queste Raccomandazioni dovrebbero essere oggetto di discussione all'interno delle singole équipes ed essere applicate considerando le specifiche realtà locali. Pur non rappresentando una "normativa vincolante", il discostarsene dovrebbe sempre essere ragionato e motivato.

Con la pubblicazione di queste Raccomandazioni abbiamo, quindi, inteso fornire uno strumento agile per la consultazione, che possa essere di aiuto nel quotidiano al personale che opera nei vari Centri AIEOP. La disponibilità di spazio nel sito dell'AIEOP rende il testo aggiornabile in tempo reale qualora emergano nuove acquisizioni: un invito a tutti i soci della nostra Associazione a contribuire al miglioramento ed all'aggiornamento di questo lavoro. Speriamo, infine, che la pubblicazione di queste Raccomandazioni risulti essere un ulteriore stimolo per la ricerca dell' AIEOP nel settore.

Un mio sentito ringraziamento ai medici ed alle infermiere dell'AIEOP che hanno dato il loro sostanziale contributo alla realizzazione di questo manuale, fiducioso che il loro aiuto non venga meno in futuro.

Roberto Miniero

PREFAZIONE ALLA SECONDA EDIZIONE.

La prima edizione di queste raccomandazioni ha riscosso molto interesse non solo presso gli operatori dei Centri dell'AIEOP, ma anche da parte di molti operatori di Centri Oncologici dell'adulto ove la edizione cartacea è stata distribuita a cura Mayne Pharma che ne ha curata la stampa.

La possibilità offertaci di una seconda ristampa ci ha dato modo di rivedere alcuni passi delle raccomandazioni che ora sono presentate aggiornate.

Anche in questa occasione sento il dovere di ringraziare quanti hanno contribuito a questa seconda edizione, in modo particolare C. Ferretti, P. Saracco, AC Molinari e S. Cesaro.

Roberto Miniero

Hanno contribuito alla realizzazione di queste raccomandazioni

I. Baldelli

P. Buffa

E Castagnola

M. Cavaliere

S. Cesaro

R. Cuneo

C. Ferrero Poschetto

C. Ferretti

G. Fratino

F. Fusaro

P. Gavin

M Giacchino

S.Longo

L.Martinalli

M.Marengo

P. Micheletti

M.Miglietta

AC.Molinari

C.Rizzari

P. Saracco

R.Tanasini

D.Trucco

C.Uderzo.

O. Vianello

C. Zampieri

F.Zanon

OBIETTIVI

Il primo obiettivo di questo "manuale" è quello di creare uno standard assistenziale multidisciplinare nell'utilizzo del Catetere Venoso Centrale a lungo termine (CVC) in onco-ematologia pediatrica, condiviso da tutto il personale sanitario che gestisce questo presidio terapeutico con raccomandazioni che comprendano tutte le fasi d'uso del CVC, dalla decisione dell'inserimento alle problematiche di utilizzo fino al momento della rimozione.

Un secondo obiettivo è quello di produrre uno strumento utile a condurre interventi di istruzione e formazione del personale sanitario sulle indicazioni d'uso e le procedure per l'inserimento e la gestione dei CVC, nonché sulle misure appropriate per la prevenzione ed il trattamento delle complicanze.

Infine, un terzo obiettivo è di dare gli strumenti per avviare un sistema di sorveglianza di tali complicanze e per aiutare ad identificare eventuali errori nelle procedure di controllo delle varie complicanze nelle singole Istituzioni.

TIPOLOGIE DI CVC

Il CVC è utilizzato per somministrazione di farmaci, infusioni ipertoniche per nutrizione parenterale totale, emoderivati o per prelevare campioni di sangue. Alcuni CVC possono essere utilizzati anche per procedure di aferesi. I CVC che meglio rispondono alle necessità dei pazienti onco-ematologici sono fabbricati in gomma siliconata (silicone/silastic) o in poliuretano, materiali ottimi per biocompatibilità, elasticità, flessibilità e resistenza all'usura.

Sono dotati di:

- Sistema di fissazione -cuffia- e manicotto ad azione antisettica (alcuni)
- Sistema di clampaggio esterno per prevenire il reflusso di sangue o sistema valvolare antireflusso.
- Banda radiopaca per il controllo della posizione (presente solo nei CVC Groshong^R)

I diversi tipi di CVC si distinguono in due principali gruppi:

DISPOSITIVI PARZIALMENTE IMPIANTABILI VALVOLATI E NON

(tipo Hickman-Broviac, Groshong^R e Clampless/PASV^R),

DISPOSITIVI TOTALMENTE IMPIANTABILI VALVOLATI E NON

(tipo "Port").

I CVC parzialmente impiantabili, hanno un tragitto in parte sottocutaneo ed in parte esterno, terminano con un adattatore che va a raccordarsi direttamente con gli infusori. (Fig.1)

Per diverse caratteristiche tecniche si distinguono diversi tipi:

- Il catetere tipo Broviac, è un catetere a permanenza, di varie dimensioni, monolume, utilizzabile in qualunque età, non è dotato di valvola.
- Il catetere tipo Hickman, ha le stesse caratteristiche del precedente, ma si differenzia per le maggiori dimensioni, può avere anche due o tre lumi, non è dotato di valvola.

Il catetere Leonard^R, è anch'esso un catetere a permanenza di varie dimensioni, può essere monolume o bilume, non è dotato di valvola

I cateteri Groshong^R e Clampless/PASV^R, sono dotati di valvola I primi sono costituiti da sottili pareti in silicone trasparente con banda radiopaca ed una punta arrotondata e smussa. Esistono sia monolume che bilume. I secondi non hanno la banda radiopaca

La caratteristica esclusiva che contraddistingue questi ultimi CVC è la presenza della valvola. (FIG.1B) Essa è collocata in prossimità dell'estremità prossimale (Groshong^R) o in prossimità del raccordo nel caso del Clampless/PASV^R e permette le infusioni di liquidi e il prelievo ematico. Quando non è in uso la valvola rimane chiusa agendo da barriera al reflusso ematico ed all'embolia gassosa. Applicando una significativa pressione negativa (aspirazione) la valvola si introflette permettendo il prelievo ematico.

Applicando pressione positiva (gravità, pompa, siringa) all'interno del catetere la valvola si estroflette, permettendo l'infusione di liquidi. In condizioni di valori pressori normali, la valvola rimane chiusa; è perciò inutile l'utilizzo di un agente anticoagulante ematico all'interno del catetere per evitare la formazione di trombi.

Se il catetere è impiegato per l'aspirazione (valvola introflessa) esso deve essere lavato per permettere alla valvola di tornare in posizione di riposo.

I benefici forniti dalla valvola sono i seguenti:

1. Maggiore sicurezza per il paziente, per il minor rischio di reflusso ematico e di embolia gassosa.
2. Non necessità di "clampare" il catetere.
3. Minore frequenza di lavaggio del catetere quando non in funzione.
4. Non necessità di eparina per mantenere pervio il catetere.

Nei cateteri Groshong^R bilume le valvole sono posizionate a 90° per permettere che i farmaci infusi nei rispettivi lumi non interferiscano tra loro.

La valvola Groshong^R rimane chiusa in un range di pressione compreso tra i -7 e gli 80 mm/Hg. Il normale range di pressione venosa nella vena cava superiore è compreso tra 0 e 5 mm/Hg. Per forzare i bordi della valvola all'interno del catetere e causare reflusso ematico la pressione deve essere superiore agli 80 mm/Hg. L'aria non entra nel sistema venoso se il catetere è aperto se non quando la pressione nella vena cava superiore scende al di sotto dei -7 mm/Hg.

Nota bene Ogni qualvolta si apre il catetere è necessario tenere il connettore al di sotto del livello del cuore per prevenire "l'effetto manometro" (introduzione di aria dovuta alla pressione negativa interna che si viene a determinare a causa della differenza fra la normale pressione del sangue e la pressione atmosferica)

Tipi di CVC più utilizzati nei Centri AIEOP

TIPO CATETERE	French (Fr)	Diametro interno (mm) §-*	Valvola
Tipo			
HICKMAN-BROVIAC monolume	2.7-4.2-6.6-9.6	0.5-0.7-1.0-1.6	no
HICKMAN bilume e LEONARD ^R	7.0-9.0-10-12.0-13.5	0.8/1.0-0.7/1.3-1.3/1.3-1.6/1.6-2.0/2.0	no
HICKMAN trilume	10.0- 12.5	0.8/1.5/0.8-1.0/1.51.0	no
GROSHONG ^R monolume	3.5-5.5-7.0-8.0	0.7-1.1-1.3-1.5	si
GROSHONG ^R bilume	5.0-9.5	0.6/0.8-1.1/1.33*	si
CLAMPLESS/PASV ^R monolume	2.7-4.2-6.6-9.6	0.5-0.9-1.3-1.6	si
CLAMPLESS/PASV ^R bilume	7-10	0.8/1-1.4/1.4*	si
PORT mono e bilume	6.5 —————▶ 10.5	1.0 —————▶ 1.6	no
PORT valvolati: GROSHONG ^{Re} CLAMPLESS/PASV ^R	6.6 —————▶ 10.0	1.3 —————▶ 1.4/1.4	si

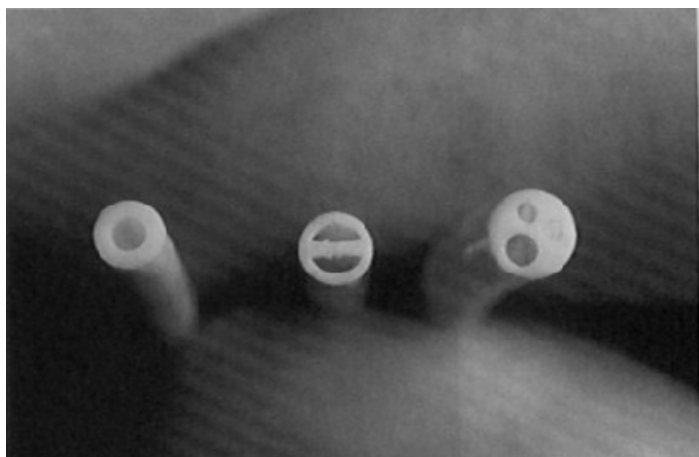
French=0,33mm

§ NB. Controllare per ogni CVC le caratteristiche fornite dalla casa costruttrice e il volume di liquidi contenuti all'interno in modo da calibrare il riempimento

* Si intendono i diametri interni dei rispettivi lumi.

I CVC Groshong^R sono prodotti dalla Bard e quelli Clamless/PASV dalla Innovation.

I CVC tipo Hickman e Broviac sono prodotti da varie ditte.



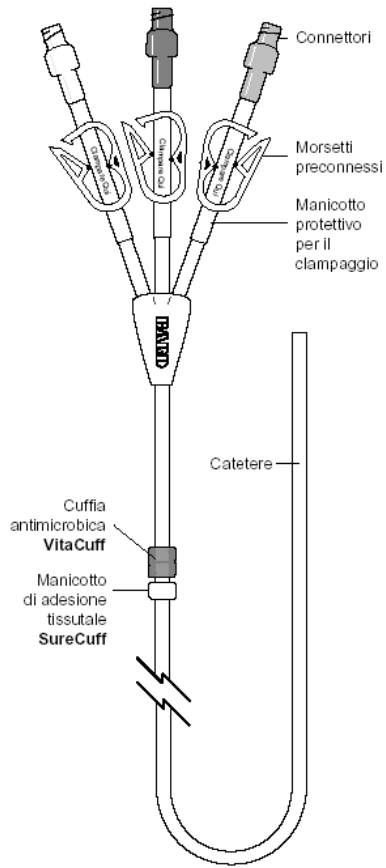
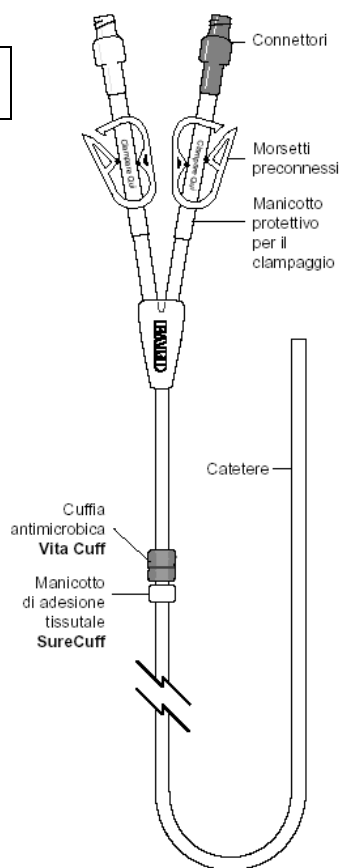
Sezione di CVC mono, bi e trilume

Fig. 1. CVC Hickman[®]-Broviac[®] mono, bi e trilume (A) e CVC tipo Groshong[®] della Bard. (B)

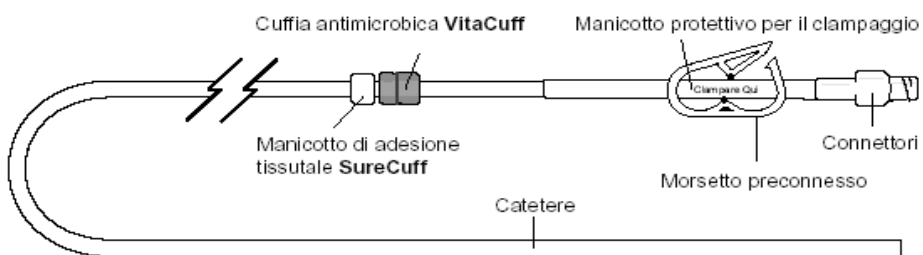
Lume doppio

Lume triplo

A



Lume singolo



Cateteri Groshong™

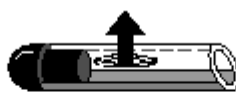
Con
Valvola
a 3 Posizioni
Groshong



Valvola del CVC Groshong®



ASPIRAZIONE
Pressione negativa



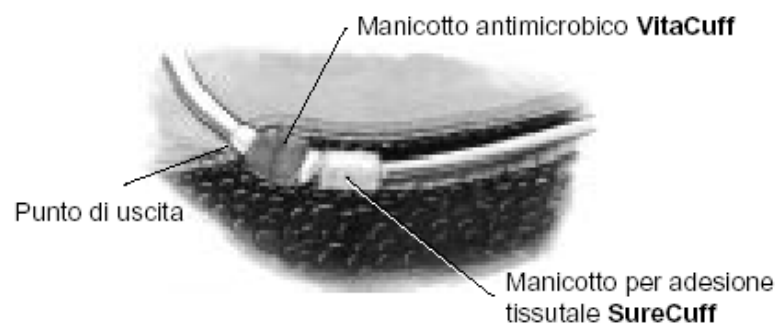
INFUSIONE
Pressione positiva



CHIUSA
Pressione neutra

Posizionamento corretto di VitaCuff®

Ditta BARD



Cateteri totalmente impiantabili (totalmente sottocutanei) sono composti dal catetere propriamente detto e da un "serbatoio"(reservoir) inserito in un'apposita "tasca" sottocutanea. Il "serbatoio" ha una membrana che può essere perforata da aghi appositamente conformati. (Fig.2) La struttura del serbatoio può essere costituita da materiali vari (titanio, teflon), come differente è la conformazione, ovvero il profilo: "low profile"; "standard profile" and "high profile" secondo l'altezza del Port. Lunghezza del CVC, diametro (misurato in genere in french), spessore e volume interno, nonché numero di lumi (1-2) variano secondo i tipi, del materiale e delle case costruttrici. I Port sono disponibili con camera totalmente in titanio, oppure, a scelta per particolari esigenze di esecuzione di TAC e RMN, con camera in polisulfone con interno, attacco del setto, pareti e fondo in titanio. (Per avere dettagli sui singoli device occorre rivolgersi alle case costruttrici, che propongono sui propri siti internet non solo la gamma dei loro prodotti ma anche raccomandazioni, indicazioni e perfino manuali d'uso).

Il catetere tipo Port è adatto per consentire accessi ripetuti, ma non eccessivamente frequenti, al sistema vascolare per infondere soluzioni ed eseguire prelievi ematici. Tale tipo di accesso venoso è consigliato in pazienti che non necessitino di infusioni continue per periodi molto lunghi.

Fig. 2. CVC tipo Port commercializzato da Baxter

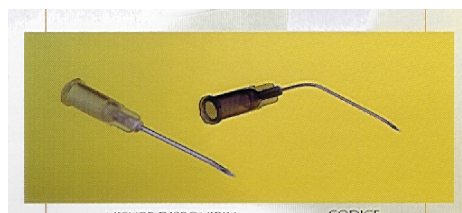
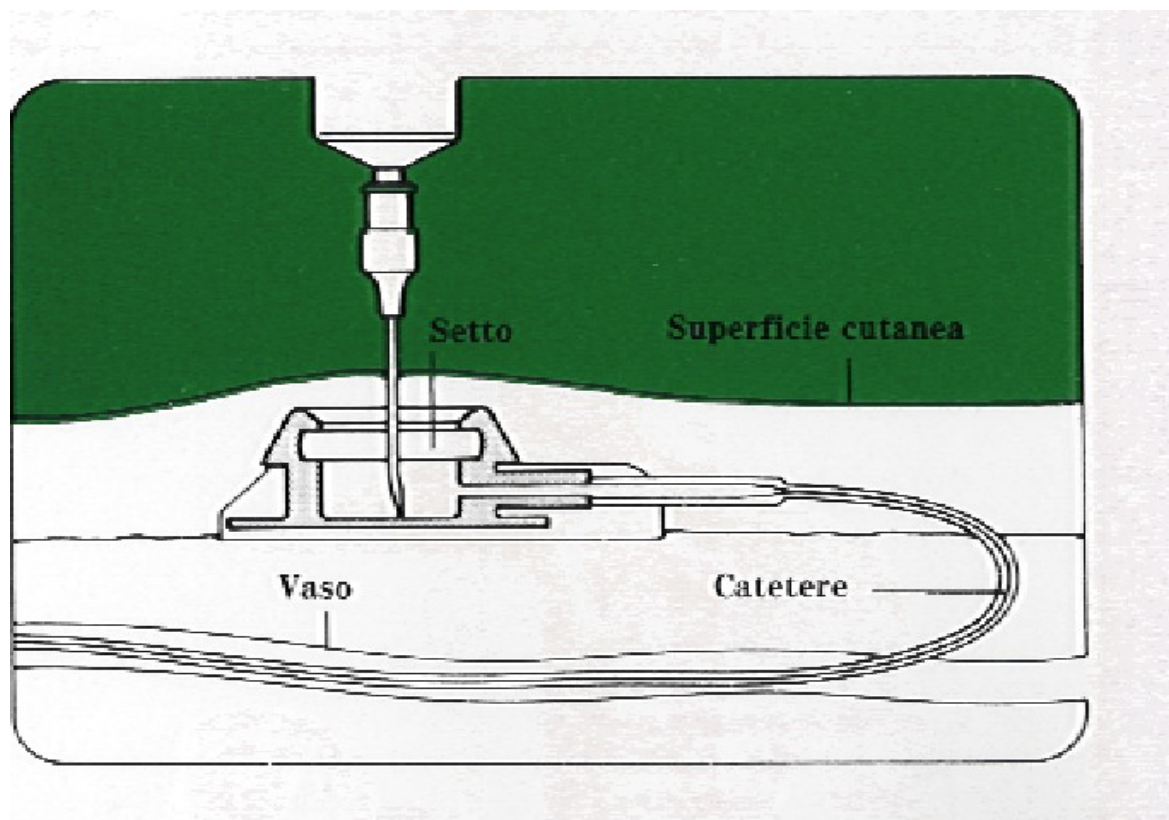


Il reservoir, o camera, è un dispositivo fatto a tronco cono, la cui base è costituita da un piccolo disco di plastica o titanio del diametro di circa 3-4 cm. La parte superiore, detta "entrata", è costituita da una membrana in silicone particolare accessibile per puntura per cutanea, che si richiude automaticamente (autosigillante) dopo ogni utilizzo; essendo leggermente rialzata è facile sentirla sotto la pelle ed è quindi possibile pungerla con appositi aghi non siliconati, con punta disassata, non carotanti (aghi di Huber e aghi di Gripper). La puntura può essere effettuata innumerevoli volte (limite di 2000 punture per Port standard profile e di 1500 per Port low profile, con ago 22 gauge) senza intaccare l'innegrità della camera. Il Port può essere mono o bilume. In quest'ultimo caso il Port è costituito da due distinte camere connesse separatamente ai due lumi del catetere.

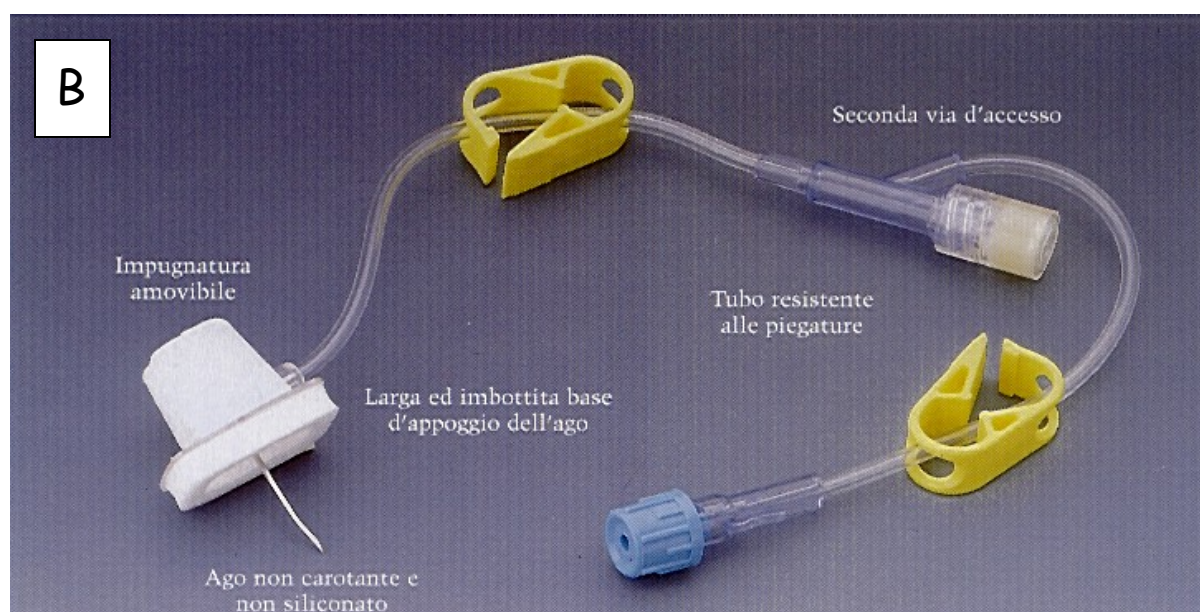
Il CVC è inserito in anestesia generale o locale (limitatamente a pazienti adulti) mediante tecnica per via chirurgica a cielo aperto.

(All'altezza dei muscoli pettorali viene preparata la tasca sottocutanea che serve per il contenimento del reservoir. Il catetere è inserito attraverso una vena del collo e spinto nella posizione prescelta -giunzione vena cava superiore/atrio cardiaco destro- e quindi collegato al reservoir).

Dopo l'intervento, la cute soprastante la camera risulterà gonfia e dolente, pertanto è consigliabile utilizzare il catetere dopo una settimana dall'impianto (in casi particolari può essere utilizzato anche dopo 3-4 giorni). È importante che il paziente non faccia sforzi eccessivi nei primi giorni successivi all'intervento.



Aghi di Huber(A) e Gripper (B) con punta disassata e non carotante che garantiscono l'integrità del setto del Port.



CVC TIPO PORT CON RESERVOIR DI DIFFERENTI CONFORMAZIONI, DIMENSIONI, MATERIALI, MONOLUMI O BILUMI (da catalogo Sevit 2002)



I CVC, sia quelli parzialmente impiantabili sia quelli totalmente impiantabili, sono utilizzabili per l'infusione di farmaci, soluzioni ipertoniche di nutrizione parenterale totale, emoderivati o per prelevare campioni di sangue.

VANTAGGI E SVANTAGGI DEI DUE DIVERSI TIPI DI CVC

CATETERE PARZIALMENTE IMPIANTABILE

VANTAGGI	SVANTAGGI
P OSIZIONAMENTO PIÙ SEMPLICE	M AGGIOR RISCHIO DI INFEZIONI
A CCESO FACILE	M ANUTENZIONE FREQUENTE
I NCIDENZA DI STRAVASI QUASI NULLA	R ISCHIO DI DISLOCAMENTO
	L IMITA ALCUNE ATTIVITÀ FISICHE
	E STETICAMENTE FASTIDIOSO
	N ON CONSENTE INFUSIONI MOLTO LENTE

CATETERE TOTALMENTE IMPIANTABILE

VANTAGGI	SVANTAGGI
M ANUTENZIONE QUASI NULLA	P OSIZIONAMENTO E RIMOZIONE PIÙ
N ESSUNA LIMITAZIONE DI ATTIVITÀ (a parte attività comportanti eccessivo movimento rotatorio di braccia e spalle, come golf e nuoto)	C OMPLESSI
E STETICAMENTE accettabile	A CCESO DIFFICOLTOSO E TRAUMATICO
Consente infusioni molto lente	(AGHI SPECIALI PIÙ COSTOSI)
Minor rischio di infezioni	R ISCHIO DI STRAVASO
	N ECESSITÀ DI RIMOZIONE IN CASO DI
	I NFEZIONE SOTTOCUTANEA

INDICAZIONI AL CVC:

SI' O NO ?

Si tratta di un processo decisionale in cui scelte e valutazioni dei sanitari devono intersecarsi profondamente con la realtà e la volontà del paziente e dei suoi familiari. Per la maggior parte delle patologie oncologiche o fasi terapeutiche il posizionamento di un catetere centrale è previsto dal protocollo terapeutico ed è un presidio indispensabile per la sua corretta applicazione.

In altri casi andranno attentamente valutati fattori quali: l'età del paziente, il suo patrimonio venoso superficiale, l'impatto estetico-psicologico (la 'disponibilità' del bambino alla venipuntura o all'inserimento di un CVC), l'intensità e la tossicità del piano terapeutico, la famiglia che dovrà farsi carico della gestione a domicilio del CVC

E' fondamentale che la decisione di posizionare il CVC sia presa dopo un'approfondita valutazione che tenga presente tutti questi aspetti. In alcuni casi può essere indicato differire il posizionamento di un CVC a permanenza posizionando un adeguato accesso venoso periferico, così da avere la possibilità di meglio valutare e preparare l'inserimento di un CVC.

Nella tabella seguente vengono valutate patologie e regimi terapeutici ove l'uso del CVC è raccomandato o obbligatorio e quelle situazioni in cui l'applicazione del CVC può/deve essere discussa. Si tratta di indicazioni di massima che rispecchiano le posizioni della maggior parte dei Centri AIEOP e trovano conferma nella letteratura.

REGIME TERAPEUTICO	PATOLOGIA	INDICAZIONE AL CVC E TIPO DI CVC (CONSIGLIATO)
<ul style="list-style-type: none"> A 1-2 farmaci Non iperidratazione Non attesa mielosoppressione severa 	<ul style="list-style-type: none"> SARCOMI TESSUTI MOLLI NEFROBLASTOMA ISTIOCITOSI 	<p>DA VALUTARE</p> <p>Solo in casi particolari (età, caratteristiche psicofisiche del paziente...) CVC tipo Broviac o Hickman Groshong^R, Port</p>
<ul style="list-style-type: none"> A più di 2 farmaci Richiesta iperidratazione 	<ul style="list-style-type: none"> SARCOMI TESSUTI MOLLI EWING OSTEOSARCOMA NB stadio I-III NEFROBLASTOMA TUMORI GERMINALI ISTIOCITOSI LINFOMI HD 	<p>RACCOMANDATO</p> <p>CVC tipo Broviac o Hickman Groshong^R</p>
<ul style="list-style-type: none"> A più di 2 farmaci Prevista mielosoppressione severa Megaterapia con infusione di cellule staminali emopoietiche 	<ul style="list-style-type: none"> LLA LMA NB stadio IV S.EWING metastatico SARCOMA TESSUTI MOLLI metastatico LINFOMI NHD 	<p>FORTEMENTE RACCOMANDATO O OBBLIGATORIO</p> <p>CVC tipo Broviac o Hickman (Groshong^R meno utilizzato) L'uso di cateteri a 2 lumi è raccomandabile solo nei pazienti in cui questo venga posizionato al momento di eseguire la raccolta di cellule staminali o il trapianto allogenico.</p>

QUALE CVC E QUALE TECNICA DI INSERIMENTO

Il tipo di catetere da posizionare andrà scelto sulla base di vari fattori quali:

- l'età e costituzione fisica del paziente. In un paziente adiposo possono esservi seri problemi all'accesso al Port, se impiantato troppo profondamente (può essere conveniente posizionare il pozzetto nel sottocutaneo peristernale). Un paziente molto piccolo potrebbe essere traumatizzato dal frequente accesso al Port tramite ago.
- la patologia di base. In patologie quali l'emofilia o la talassemia l'accesso al catetere è infrequente per cui il Port può essere indicato anche in bambini piccoli.
- il trattamento previsto. Se è prevista terapia ad alte dosi con trapianto è sconsigliabile l'inserimento del Port e nel caso di trapianto di midollo osseo molti centri utilizzano un catetere a 2 lumi così come nei pazienti che andranno sottoposti a raccolta di cellule staminali emopoietiche periferiche (in questo specifico caso è preferibile un CVC tipo Hickman o Broviac più che i Groshong dove la valvola può creare ostacolo ai flussi elevati e i Port con ago che creano turbolenze eccessive).
- le condizioni cliniche. In caso di gravi turbe coagulative o sepsi o la presenza di grosse masse neoplastiche che comprimano o dislochino i grossi vasi del collo e del mediastino, si consiglia l'inserimento di un catetere venoso centrale dal distretto venoso periferico controlaterale all'ostacolo, così che l'accesso vascolare consentirà di superare il primo periodo e poi si potrà procedere all'inserimento di un CVC a permanenza in condizioni di maggior sicurezza.

CALIBRO DEL CVC

Il calibro del CVC da utilizzare è oggetto di discussione. Fino a tempi relativamente recenti era opinione corrente che il calibro dei sistemi impiantabili dovesse essere il maggiore possibile in relazione alla disponibilità vascolare, per consentire alti flussi infusionali e per diminuire il rischio di occlusione endoluminale dovuta soprattutto a depositi lipidici. Dati sperimentali più recenti hanno dimostrato che il costante contatto tra il CVC e la parete del vaso provoca un danno endoteliale e un danno importante dell'intima con formazione di uno sleeve (un manicotto a componente connettivale-collagene- e cellulare-cellule endoteliali e muscolari lisce- che ingloba parte del CVC). Il traumatismo sull'endotelio è ovviamente superiore con cateteri di maggior calibro, Il rapporto ottimale fra diametro del CVC e quello del vaso non deve essere superiore a 0.5. Pertanto in età pediatrica è altamente raccomandabile utilizzare CVC non superiore a 10 Fr.

Il calibro del CVC dovrà quindi essere il più piccolo possibile compatibilmente con l'uso cui sarà dedicato. In genere i cateteri da 4 Fr sono riservati al neonato e nel primo anno di vita, anche se calibri di 6 -7 Fr possono essere utilizzati già dopo i primi mesi di vita in casi particolari.

PREPARAZIONE AL POSIZIONAMENTO DEL CVC

Il posizionamento di un CVC deve essere prospettato alla famiglia e al bambino fin dai primi momenti della comunicazione della diagnosi

- Il tipo di catetere deve essere attentamente valutato da parte dell'equipe curante sulla base di molteplici elementi: diagnosi, stadio, protocollo, condizioni cliniche, età. La scelta del tipo di CVC va concordata con la famiglia e, se l'età lo consente, con il bambino
- E' indispensabile il consenso informato scritto dei genitori
- La scelta del tipo di CVC va discussa con il chirurgo. In base all'età e al sesso del paziente possono essere necessarie particolari attenzioni. (In una ragazza è raccomandato che il CVC emerga alla cute sotto l'area mammaria, mentre il Port va posizionato sotto la clavicola lateralmente)
- Le condizioni cliniche al momento del posizionamento di un CVC a permanenza sono molto importanti al fine di ridurre al minimo le complicanze della manovra di posizionamento del CVC:
 - la piastrinopenia deve essere corretta (almeno 50.000 piastrine mmc)
 - eventuali turbe coagulative devono essere corrette
 - un processo infettivo in atto (o sospetto) **CONSIGLIA** di rinviare il posizionamento di un CVC a permanenza e di inserire un accesso vascolare che consenta di differire di qualche giorno o settimana il posizionamento del CVC
 - la presenza di una voluminosa massa tumorale neoplastica mediastinica o cervicale impedisce un'anestesia prolungata e può impedire il procedere del CVC nei grossi vasi. E' necessario prestare attenzione a queste situazioni e comportarsi di conseguenza (posizionare un CVC temporaneo o passare a sinistra se il problema è a destra, e così via).
- Nel caso di condizioni predisponenti un'infezione del CVC, se non si può differire la procedura, potrebbe essere opportuna una profilassi con antibiotico *short term*.

PREPARAZIONE FISICA DEL PAZIENTE: Prima dell'inserimento del catetere, particolare attenzione va data alle *cure igieniche*. E' essenziale pertanto eseguire una doccia completa (prestando particolare attenzione alla cura dell'area ombelicale e alle pieghe cutanee), se è possibile il mattino dell'inserimento, altrimenti la sera precedente (se le condizioni cliniche non permettono di praticare la doccia, provvedere ad effettuare le cure igieniche al letto).

Dopo la doccia far indossare biancheria pulita e sostituire la biancheria del letto.

Controllare che le unghie siano corte e se presente smalto rimuoverlo. Rimuovere gli effetti personali prima dell'inserimento del catetere, es. lenti a contatto o monili (anelli, bracciali, collane, orologi, ecc.).

Ricordare al paziente, e/o al genitore, l'importanza del digiuno (secondo disposizioni del centro di riferimento);

CONTROLLO CARTELLA CLINICA: Controllare che in cartella siano presenti:

- il consenso firmato all'intervento compilato e firmato
- la scheda della visita anestesiológica con il consenso informato per la narcosi compilato e firmato
- gli esami indispensabili all'esecuzione delle procedure di narcosi e intervento (emocromo, prove emogeniche,...), RX torace, e ulteriori esami ematochimici eventualmente richiesti dall'anestesista in funzione della patologia
- la scheda di accompagnamento del CVC, ove il centro lo preveda, che verrà compilata in sala operatoria, subito dopo l'inserimento del CVC e che dovrà essere aggiornata dal personale infermieristico, contenente informazioni circa: tipologia di catetere, eventuale presenza di complicanze del CVC, frequenza e modalità di esecuzione della medicazione, frequenza e quantità di eparina.

L'inserzione di un CVC è da considerare chirurgia pulita e pertanto non richiede profilassi antibiotica. Per quanto non dimostrato da studi controllati si ritiene possa essere utile una profilassi antibatterica sistemica peri-inserzione a discrezione del centro, solo nelle seguenti situazioni:

- Inserzione di CVC in paziente neutropenico e/o gravemente piastrinopenico
- Condizioni locali di aumentato rischio infettivo perioperatorio.

Si consiglia in questi casi una profilassi antibiotica *short term* con cefalosporina di seconda generazione quale cefuroxime 100 mg/kg/die in 3 dosi (1° dose 30-60' prima dell'incisione cutanea, 2° e 3° dose a 8 e 16 ore); si consiglia di riservare i glicopeptidi a situazioni locali di documentata elevata incidenza di Stafilococchi meticillino-resistenti (es. teicoplanina 1° dose 30-60' prima dell'incisione, 2° e 3° dose a 12 e 24 ore).

CONTROINDICAZIONI

Pertanto prima di impiantare il CVC, occorre valutare attentamente eventuali **controindicazioni** che potrebbero compromettere l'inserzione e l'utilizzo stesso del catetere, ad esempio: l'esistenza di infezioni localizzate o sistemiche che potrebbero colonizzare il catetere; nota o sospetta allergia del paziente nei confronti dei materiali con i quali sono realizzati i cateteri; se vi è una notevole discrepanza fra le dimensioni del catetere e le dimensioni corporee del paziente.; precedenti irradiazioni dell'area in cui è previsto l'impianto; precedenti episodi di trombosi venosa o interventi di chirurgia vascolare nell'area in cui è previsto l'impianto; fattori tissutali locali che impediscono un'adeguata stabilizzazione del dispositivo e/o l'accesso allo stesso.

CONSENSO INFORMATO

Il consenso della famiglia e del bambino richiede che vengano ben illustrati i vantaggi legati all'utilizzo del sistema venoso, così come dovranno essere esposti anche i rischi e gli aspetti pratici, gestionali, estetici ed economici. Può essere utile l'uso di esempi come disegni, video, manichini, rappresentazioni "teatrali" o coinvolgere bambini portatori di CVC.

E' importante sottolineare come la richiesta di assenso e di collaborazione con il paziente candidato ad un accesso venoso centrale a lungo termine e/o con i genitori non inizia né si conclude con il conseguimento del consenso informato.

Prima ancora del posizionamento del CVC, nel momento in cui se ne ravvisa la necessità, è importante informare il bambino ed i genitori di tale decisione, motivandola e inserendola nel programma terapeutico (chemioterapia, nutrizione parenterale protratta, o altro).

Quando la scelta tra catetere esterno tunnellizzato e sistema totalmente impiantabile (Port) non sia già obbligata per le condizioni cliniche, è opportuno illustrare i vantaggi e svantaggi dei due sistemi. In particolare, sarà opportuno accennare alle differenze di indicazione tra sistema esterno e il Port, così come alle differenze di gestione e la scelta tra i due sistemi dovrà tenere conto delle preferenze del bambino.

Un'adeguata informazione e preparazione psicologica è premessa indispensabile per un impianto del sistema in condizioni ideali, e per un buon rendimento del sistema una volta inserito.

L'acquisizione formale del consenso non può essere delegata a personale sanitario non medico, sebbene quest'ultimo possa coadiuvare la figura del medico con la propria esperienza al fine di raggiungere lo scopo (ad esempio, parlandone con il bambino e offrendogli spiegazioni sui vantaggi della procedura).

Sarebbe opportuno che per i minorenni (16-18 anni) il consenso fosse espresso personalmente e quindi sottoscritto da *entrambi* i genitori.

Il documento di consenso dovrà contenere la data effettiva di compilazione e firma, informazioni comprensibili sulla procedura, sulle indicazioni all'utilizzo del CVC, su vantaggi e svantaggi di essa e sulle più frequenti e gravi complicanze.

(NB. Il GaveCeLT (Gruppo Aperto di Studio sugli Accessi Venosi Centrali a Lungo Termine ha pubblicato una linea guida sull'argomento (Riv. Ital. Nutriz. Parent. Enteral. 1999,17: 91-93)

LINEE GUIDA CHIRURGICHE AL POSIZIONAMENTO CVC

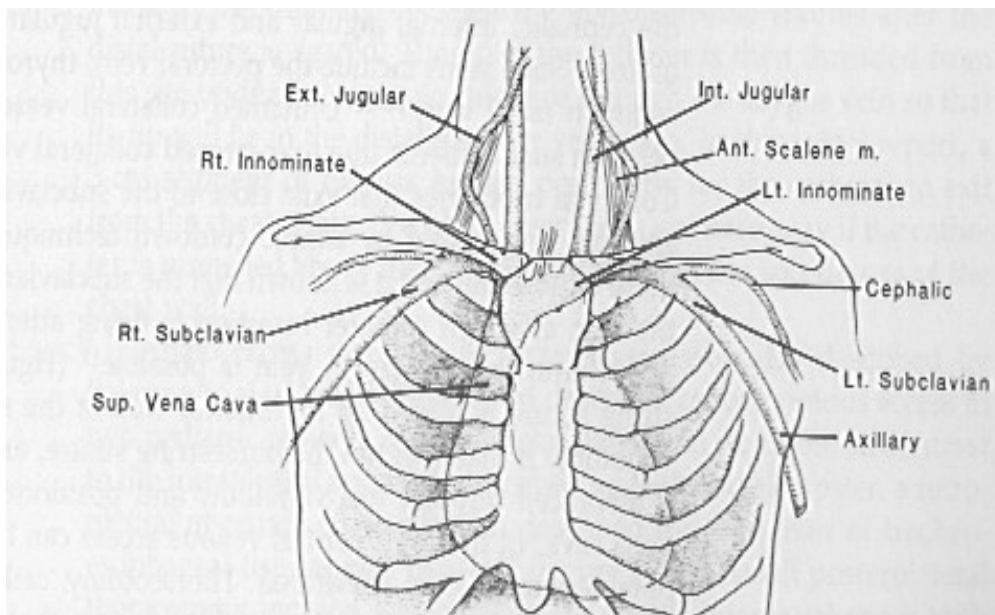
Dal punto di vista chirurgico si pongono diverse problematiche, alcune delle quali di non facile soluzione.

1. La scelta del CVC (vedi in precedenza)

2. La scelta della sede di accesso:

Per il posizionamento del CVC possono essere impiegate varie vie di accesso che vanno distinte in superficiali e profonde

Sede	Accesso superficiale	Accesso profondo
Distretto superiore	<ul style="list-style-type: none"> • Vena giugulare esterna • Vena cefalica • Vena basilica • Vena ascellare • Vena facciale 	<ul style="list-style-type: none"> • Vena giugulare interna • Vena succlavia
Distretto inferiore	<ul style="list-style-type: none"> • Vena safena 	<ul style="list-style-type: none"> • Vena femorale
Altro (casi particolari)		<ul style="list-style-type: none"> • Vena mammaria interna • Vena azygos • Vene epigastriche • Vene lombari • Vene sovraepatiche (transepatica) • Atrio destro



Anatomia del sistema vascolare venoso superficiale e profondo del collo

Sinteticamente, e riferendosi ai soli accessi di lunga durata, gli accessi venosi più consueti sono:

Vena giugulare esterna:

- vantaggi: rapidità di esecuzione; risparmio del patrimonio venoso profondo pressoché priva di gravi rischi;
- svantaggi: poco agevole per via percutanea (mobile, talvolta tortuosa); spesso difficoltà a progredire centralmente soprattutto da quella destra.
- controindicazioni: portatori di tracheostomia, masse mediastiniche con compressione vascolare.

Vena giugulare interna:

- vantaggi: calibro notevole; facilità nell'isolamento e nella progressione del CVC (percorso rettilineo verso l'atrio); possibilità di riutilizzo; relativa facilità e basso rischio nell'accesso percutaneo;
- svantaggi e complicanze: pneumotorace (raro) nel bambino piccolo in caso di tecnica percutanea, lesioni del dotto toracico per incannulazioni a sinistra, lesioni al simpatico cervicale.
- controindicazioni: pazienti neurochirurgici in cui c'è un rischio di rallentamento al deflusso venoso cerebrale (controindicazione relativa), masse mediastiniche con compressione vascolare, persistenza della vena cava superiore sinistra, portatori di tracheostomia.

Vena succlavia:

- vantaggi: accesso percutaneo rapido; permette maggior libertà dei movimenti della testa; incannulabile ad ogni età; possibile riutilizzo.
- svantaggi e complicanze: solo per via percutanea; rischio di pneumotorace (puntura cupola pleurica) o emotorace (puntura arteriosa); difficoltà alla riparazione chirurgica in caso di lacerazioni vascolari; maggior rischio di rottura del CVC (pinch-off); stenosi venosa se impiegati cateteri di grosso calibro o in caso di infezione (fino al 50% dei casi).
- controindicazioni: pazienti con elevata pressione intratoracica, pazienti nefropatici nei quali si prevede il confezionamento di una fistola artero-venosa

Vena basilica al gomito o al braccio:

- vantaggi: facilità di accesso anche in anestesia locale (PICC); possibilità di posizionare sistemi impiantabili con ingresso ad imbuto in titanio e membrana interna antireflusso adatti al posizionamento di agocannule ad accesso garantito (Cath-link®).
- svantaggi: talora difficoltà alla progressione oltre la vena ascellare; maggior rischio di flebiti, spesso trombosi della vena periferica impiegata.

Vena cefalica al solco deltoideo-pettorale e Vena ascellare:

- vantaggi: entrambe possono essere agevolmente incannulate per via percutanea non comportano manipolazioni sul collo semplificando quindi l'approccio anestesilogico
- complicanze: puntura arteriosa, lesioni del plesso brachiale, difficile progressione del CVC. tecnicamente meno agevole.

Vena femorale (direttamente o attraverso la *safena*):

- vantaggi: facilmente reperibile per via percutanea; calibro notevole;
- complicanze: tunnellizzazione lunga (in genere fino al torace o all'addome superiore, soprattutto per i "Port" che necessitano di un piano di appoggio rigido quale quello costale); comporta spostamento della punta del CVC secondo la posizione dell'anca; maggior possibilità di dislocazione quando vi sia un lungo tragitto sottocutaneo; puntura arteriosa, trombosi infezioni.
- controindicazioni: da evitare se possibile nei pazienti con inadeguato controllo degli sfinteri, masse addominali voluminose, malformazioni dell'arto inferiore, displasia congenita dell'anca (si può accompagnare ad anomalie vascolari), sospetto sanguinamento addominale

Vena facciale:

- è un ramo della vena giugulare interna e quando è di calibro sufficiente facilita notevolmente l'accesso alla giugulare stessa;
- svantaggi: possibile solo chirurgicamente; talvolta di piccolo calibro.

LA SCELTA DELLA SUCLAVIA COME VIA DI INTRODUZIONE a cura di Stefano Longo

Nella storia dei CVC a lunga permanenza in ambito pediatrico la vena succlavia è sempre stata scartata dalle vie di scelta per l'introduzione perché sembrava presentare un eccessivo numero di rischi.

Indubbiamente la visione diretta che offre la chirurgia a cielo aperto e la disposizione anatomica di vasi come le giugulari interne ed esterne sembrerebbero far privilegiare tali scelte rispetto all'uso della succlavia.

Tuttavia con le dovute cautele e con una buona esperienza l'uso della succlavia anche in ambiente pediatrico può rivelarsi agevole e senza particolari inconvenienti. Inoltre in studi riguardanti soggetti adulti è stato dimostrato un rischio di infezione più elevato in CVC inseriti in giugulare rispetto a quelli inseriti in succlavia.

Il pericolo di pneumotorace e quello della puntura accidentale della arteria anziché la vena non risultano maggiori che negli adulti e comunque non rappresentano una reale controindicazione.

Qualche difficoltà viene presentata dalla introduzione del mandrino dilatatore, che talora risulta un po' rigido e deve effettuare una curva troppo stretta per raggiungere la cava (soprattutto dal lato destro). La soluzione viene presentata dalla effettuazione della manovra sotto scopia, osservando direttamente la spinta che lo strumento esercita sulla parete della vena. La manovra va fatta con cautela e molto gradualmente, infatti, la temperatura del sangue ammorbidisce il mandrino che lentamente si conforma secondo la curvatura necessaria. Ovviamente la manovra va interrotta se la scopia dimostra un'eccessiva dislocazione del profilo della vena sotto la spinta del mandrino.

Nell'esperienza del centro di Torino, almeno per quanto concerne trombosi e malfunzionamenti di tipo meccanico, i cateteri introdotti per via succlavia hanno presentato un minor numero di complicanze. La probabile spiegazione è data dal fatto che, soprattutto per i cateteri a due vie, la curvatura presentata tra tunnel sottocutaneo e punto d'ingresso nella vena risulta molto più regolare e priva di angolazioni. In ogni caso si ribadisce che l'inserimento del CVC per questa via deve essere effettuato solo da operatore esperto e confidente con la metodica.

Riassumendo, nella scelta della sede occorre:

- tenere in considerazione la regola aurea del maggior risparmio venoso possibile, soprattutto in prospettiva di programmi di lunghissima durata che necessitano quasi sicuramente di accessi venosi ripetuti (riposizionamenti).
- scegliere sempre in prima battuta i vasi del distretto superiore
- riservare i vasi del distretto inferiore solo a casi particolari (es. impegno mediastinico, esaurimento accessi del distretto superiore)
- valutare le caratteristiche anatomiche del paziente (deformità, masse, anomalie di decorso dei vasi)
- ridurre al minimo le possibilità di contaminazione (da evitare, ad esempio, l'accesso inguinale prima dell'acquisizione del controllo sfinterico, a meno che non si tunnellizzi la protesi fino alla parte alta dell'addome o al torace)
- consentire il minimo impedimento possibile alle normali attività fisiche (deambulazione, attività manuali, igiene corporea, fino alla pratica sportiva: la massima libertà è ottenibile con le protesi totalmente impiantabili, o Port)
- reimpiegare, nel caso di dislocazione, se possibile, lo stesso vaso. Infatti, occlusioni o dislocazioni del catetere venoso centrale

(CVC) possono essere trattate sostituendo il catetere attraverso lo stesso accesso con un'alta percentuale di successi

- in tutti i pazienti con pregressa storia di trombosi venosa è buona norma eseguire un'ecodoppler per verificare la pervietà dei distretti incannulabili
- cambiare sede di incannulazione in caso di trombosi o infezione. Infatti, la stessa strategia della dislocazione non può invece essere applicata in caso di trombosi vascolare o di sepsi correlata al catetere. La trombosi cavale è, oltre che un evento patologico ad alto rischio, un danno molto grave per questi pazienti perché rende di fatto inaccessibile tutto un emidistretto corporeo, costringendo spesso ad accessi alternativi di difficile attuazione e mantenimento, quando gli accessi classici del rimanente emidistretto siano stati sfruttati in precedenza.

Quando le possibilità di posizionamento "centrale" di cateteri venosi sono tutte esaurite resta disponibile solo la **periferia** attraverso la costruzione di fistole artero-venose e venipunture frequenti o addirittura quotidiane (nonché l'uso di soluzioni parenterali a bassa osmolarità e alti volumi).

Il ricorso a moderni approcci di cardiologia interventistica (trombectomie, posizionamento di protesi endovascolari ad armatura metallica progressivamente dilatabili dette "stent") ha aperto nuove prospettive a questi pazienti, ma restano soluzioni ultraspecialistiche, ad alto rischio, e non sempre di sicuro successo. Il rischio di trombosi cavale inferiore quando si acceda all'albero vascolare attraverso le safene o le femorali controindica questa scelta quando sia prospettabile un trapianto di intestino.

Il criterio del risparmio venoso viene spesso inficiato in caso di sepsi correlata al catetere che implica nella maggior parte dei casi la rimozione della protesi incriminata, ma controindica la sostituzione immediata attraverso lo stesso accesso, rendendo assai più problematica questa manovra quando debba essere differita. L'infezione a livello del tragitto sottocutaneo, specie se si arresta a livello della cuffia non impedisce invece il recupero del

medesimo accesso venoso, pur con la variazione del tunnel sottocutaneo ed un'adeguata terapia antibiotica.

3. La scelta delle modalità di accesso:

Metodica di incannulazione

Sono due:

- a) percutanea
- b) chirurgica

La tecnica percutanea, sia sec. Seldinger che "peel-away", offre alcuni vantaggi rispetto alla tecnica chirurgica quali rapidità di esecuzione, semplicità, praticità, risparmio vascolare maggiore e costi relativamente minori.

La tecnica chirurgica per contro ha il grande vantaggio di controllare i vasi e di inserire con sicurezza il CVC nel lume e non espone al rischio della mancata incannulazione del vaso.

Attualmente le metodiche sono pressoché simili e la scelta è legata per lo più all'esperienza dell'operatore (chirurgo, anestesista, radiologo).

Controindicazioni assolute all'impiego della tecnica percutanea sono:

- a) gravi alterazioni coagulative, congenite o acquisite (es. Piastrinopenia < 50.000 mmc)
- b) Impossibilità di reperire la vena per via percutanea (es. anomalie anatomiche)

L'accesso percutaneo è pressoché la regola negli adulti e può essere eseguito in anestesia locale. Nel bambino è possibile e, sotto alcuni aspetti, comunque preferibile, ma presenta alcuni lati negativi: la difficoltà ad eseguirlo senza anestesia generale; un maggior rischio di complicanze legate alle dimensioni del paziente quando si scelga la succlavia (pneumotorace, emotorace da lacerazione venosa, puntura arteriosa).

Talvolta manipolazioni prolungate durante le manovre di venipuntura possono influire negativamente sull'insorgenza di complicanze locali (ematomi, flebiti) e sull'insorgenza di infezioni.

Per contro anche l'isolamento chirurgico di vasi profondi come la v. giugulare interna non è scevro da rischi (lacerazioni, emostasi imperfetta) talora superiori a quelle della venipuntura percutanea e può comportare tempi operativi significativamente più lunghi.

Se si considera che la tunnelizzazione sottocutanea dei CVC comporta comunque un "momento chirurgico", riteniamo che, almeno nel bambino piccolo, sia preferibile l'accesso a cielo aperto.

4. Il controllo immediato e longitudinale.

Il controllo della posizione del catetere è fondamentale. Un radiogramma standard del torace può essere sufficiente, ma generalmente è preferibile un controllo mediante amplificatore di brillantezza, che può rivelarsi talora indispensabile quando l'apice del catetere segua percorsi non idonei durante la progressione nel torrente venoso, coadiuvati eventualmente dall'introduzione di un filo guida secondo la tecnica di Seldinger.

Va fatto presente che la posizione del paziente può influire sulla valutazione della posizione dell'apice del CVC: quando si abbandona la posizione di iperestensione cervicale con rotazione del capo adottata durante l'accesso venoso, l'apice del catetere avanza significativamente verso l'atrio; così pure per gli accessi attraverso la v. femorale si ha una notevole escursione del catetere tra anca flessa (posizione seduta) e anca estesa (come durante l'accesso al vaso).

Nel bambino si deve inoltre considerare la crescita che costringe progressivamente la punta della protesi ad allontanarsi dalla posizione "centrale"; controlli longitudinali (ecocardiografici o radiografici) sono quindi indicati nei cateteri a lunga permanenza, ed anche tutte le volte che vi sia un funzionamento non ottimale (vedi sorveglianza trombosi asintomatiche).

5. Complicanze della procedura di posizionamento: prevenzione e trattamento.

Le complicanze più temibili legate all'accesso stesso sono:

- Lacerazioni venose e/o arteriose: possono osservarsi, soprattutto nell'accesso percutaneo alla succlavia. Una scelta accurata dei candidati (in base all'età, alla conformazione corporea, al grado di collaboratività, ad eventuali problemi anestesiológicos) e l'esecuzione in ambiente idoneo (sala operatoria, unità di terapia intensiva) da parte di personale addestrato e in grado di porre rimedio in caso di incidenti (ad esempio: drenaggio del cavo pleurico, emostasi chirurgica).
- Lacerazioni pleuriche: spesso sono legate alla puntura accidentale della cupola del polmone durante il posizionamento percutaneo. Il pneumotorace che ne deriva spesso è di scarsa rilevanza clinica, autolimitantesi in alcune settimane e non necessita in linea di massima di alcuna terapia. Utili comunque controlli radiologici seriati. Nell'eventualità di pneumotoraci che determinano evidente sintomatologia o risultano rilevanti alla radiografia (determinanti atelectasie polmonari), è necessario procedere al loro drenaggio. Spesso l'aria viene evacuata con una semplice toracentesi senza necessità di posizionare un drenaggio toracico.
- Lesioni nervose: possibili nell'isolamento o puntura della vena ascellare, della vena giugulare interna o della succlavia, ma facilmente evitabili se si è in possesso di una conoscenza anatomica ed una manualità chirurgica adeguate, di solito a risoluzione spontanea.
- Infezioni: il momento del posizionamento del CVC è critico per l'eventuale "inquinamento" batterico con possibile insorgenza di infezioni a breve-medio termine. Le più scrupolose norme di asepsi vanno sempre applicate, anche e in particolar modo quando si opti per la via percutanea (non meno rischiosa dal punto di vista infettivologico di quella chirurgica).
- Malposizione del CVC: soprattutto in pazienti già sottoposti a precedenti accessi è importante accertare l'assenza di trombosi mediante studio angiografico o eco-doppler, in quanto questa impedirebbe un idoneo posizionamento del CVC. Inoltre l'uso del controllo fluoroscopico (amplificatore di brillantezza) abbinato o

meno alla tecnica di Seldinger, permette in molti casi di ovviare ad una progressione dell'apice del catetere in posizione non desiderata. Dislocazioni successive ad un corretto posizionamento si possono avere per difettosa fissazione o per manovre maldestre durante le manipolazioni del catetere stesso, mentre una dislocazione progressiva e "fisiologica" si ha a causa dell'accrescimento corporeo. Altre cause di dislocazione legate alla non corretta esecuzione delle procedure di posizionamento sono: inadeguato posizionamento della cuffia nel sottocutaneo, inadeguato ancoraggio del CVC, ematomi durante la preparazione del tunnel.

- Ematomi in sede di tunnel sottocutaneo o di incannulazione: si verificano spesso in pazienti con gravi discoagulopatie o in seguito a ripetute venipunture o infine in caso di errato confezionamento del tunnel. Espongono a maggior rischio di infezione. Gli ematomi del tunnel in particolare mettono a rischio la stabilità del CVC, perché alterano i normali processi di integrazione della cuffia di dacron al tessuto sottocutaneo. Vanno trattati localmente con impacchi freddi nell'immediato ma successivamente con impacchi caldo umidi per favorirne il riassorbimento. Utile antibiotico terapia.
- Lesioni del dotto toracico: fortunatamente rare, si possono verificare durante l'incannulazione percutanea della vena giugulare interna sinistra. Il chilotorace può necessitare drenaggio e trattamento mediante digiuno e nutrizione parenterale totale
- Malposizione della punta e dislocazione: La mancata progressione della punta del CVC in posizione adeguata nonostante il controllo con amplificatore di brillantezza può indicare indirettamente la presenza di un'anomalia anatomica o nel caso dei re-incannulazioni l'occlusione del vaso da parte di un trombo. Dislocazioni successive al corretto posizionamento si possono verificare nell'immediato per manovre inadeguate durante le manipolazioni del catetere stesso.

La descrizione dell'intervento di posizionamento del CVC deve essere sempre presente in cartella.

Registrare in una sede ben evidente in cartella clinica la data e l'ora d'inserimento del catetere, il tipo di catetere e il vaso utilizzato

Altre avvertenze e precauzioni da rispettare prima dell'inserzione del catetere:

L'inserimento, la manipolazione e la rimozione del catetere devono essere effettuate solamente da operatori qualificati ed esperti.

Durante le procedure di posizionamento e fissaggio del catetere attenersi alle precauzioni generali indicate e specificate dal relativo fabbricante. Ispezionare attentamente la confezione prima di aprirla, per verificarne l'integrità e per accertare che la data di scadenza non sia trascorsa. Ispezionare il kit per verificare che tutti i componenti siano inclusi. Non usare il catetere se si rileva qualsiasi segno di danno meccanico o perdita. Eventuali danni al catetere possono provocare rotture, frammentazioni e possibili embolie, stravasi sottocutanei, rendendo quindi necessaria la rimozione chirurgica.

Se il dispositivo comprende un manicotto antimicrobico evitare di esporlo all'azione di liquidi prima del posizionamento. Riempire il dispositivo con soluzione fisiologica eparinizzata sterile o con soluzione fisiologica sterile per evitare un'embolia gassosa.

Evitare che il CVC venga a contatto con strumenti taglienti che lo possano danneggiare. Usare solamente dispositivi di bloccaggio (clamp) e pinze di tipo atraumatico a bordo smusso.

Se il catetere viene assicurato con suture, assicurarsi che queste non lo ostruiscano o recidano. Il catetere non deve essere inserito medialmente nella vena succlavia, poiché tale posizionamento potrebbe provocare la compressione del catetere tra la prima costa e la clavicola ("pinzettamento") con conseguenti danni o anche rottura del catetere. Le infusioni praticate con valori di pressione superiori a 25 psi (libbre per pollice quadrato) possono danneggiare i vasi sanguigni e i visceri e sono quindi sconsigliate, quindi è bene non usare

siringhe con capacità inferiore a 10 cc (in quanto con le siringhe più piccole si esercita una maggiore pressione).

Gli accessori e i componenti utilizzati in associazione al sistema devono essere muniti di connessioni di tipo Luer-lock.

LA RIPARAZIONE DEI CVC LESIONATI

In caso di rottura netta o di perforazione di un catetere, occorre accertarsi ragionevolmente della mancanza di inquinamento del suo lume.

Occorre quindi procurarsi il kit di riparazione adeguato al tipo di catetere, compatibile col diametro del lume e con il numero dei lumi da riparare: esso comprende il tratto di catetere (prossimale) da sostituire, un tubicino rigido che farà da sostegno interno, una guaina morbida di rivestimento e una dose di silicone sterile.

La manovra di riparazione di un catetere rotto va eseguita in sterilità chirurgica.

Dopo aver regolarizzato il moncone del catetere, si applica al suo interno il tubicino rigido incollandolo col silicone. Il tubicino rigido deve restare per metà nel catetere e per metà fuori, per poter ricevere la nuova coda fornita col kit. Essa va fatta calzare sul tubicino e a sua volta incollata col silicone. Al termine si avvolge il catetere riparato con la guaina, anch'essa da fissare con silicone. Volendo, si possono passare due lacci di seta sui due monconi per aumentare la stabilità della riparazione.

Il catetere va immediatamente eparinato.

NB.Tenere a mente che dopo la riparazione il lume del catetere è più piccolo che in origine, data la presenza all'interno del tubicino rigido di connessione.

In caso di dubbi o incertezze, preferire sempre la rimozione del moncone che resta e il reimpianto di un nuovo catetere.

LA RIMOZIONE DEI CVC

RIMOZIONE CHIRURGICA

Nella maggior parte dei Centri gli operatori preferiscono effettuare una rimozione chirurgica del CVC sia per poter asportare anche la cuffia di ancoraggio sia per aver maggior protezione dal problema di un'eventuale rottura; altri procedono alla asportazione per semplice trazione e dirottano sulla procedura chirurgica soltanto se si prevedono o si verificano problemi. L'asportazione chirurgica presenta i vantaggi appena citati, ma richiede in genere una breve sedazione o narcosi. Alcuni Centri utilizzano solo tecniche di anestesia locale. Sempre chirurgica è invece la rimozione dei cateteri totalmente impiantabili (Port).

Se il catetere viene rimosso per infezione del tragitto sottocutaneo, occorre scegliere SEMPRE la rimozione chirurgica per poter asportare anche la cuffia, che altrimenti resterebbe come corpo estraneo infetto senza possibilità di sterilizzazione, essendo costituita di Dacron. La rimozione chirurgica è fortemente consigliata anche in caso di infezione del CVC.

RIMOZIONE PER TRAZIONE

La semplice rimozione per trazione deve essere effettuata assicurandosi della disponibilità di una sala operatoria nel caso si verificassero problemi quali la rottura.

Prima della manovra bisogna accertarsi dell'integrità del catetere, che non deve presentare segni di cedimento quali dilatazioni o rotture, che in genere si verificano vicino al punto d'ingresso nella cute e sono quindi ben visibili.

Se il catetere è stato ancorato con filo di sutura, la rimozione non andrebbe effettuata prima di 60 giorni dall'impianto, dato che non è trascorso un lasso di tempo adeguato al riassorbimento del filo d'ancoraggio.

La rimozione della cuffia in condizioni normali non è obbligatoria.

La collaborazione e la preparazione psicologica del paziente è particolarmente importante per effettuare la rimozione senza narcosi.

La manovra va effettuata in maniera sterile con detersione della cute con Betadine^R attorno al punto di fuoriuscita, guanti sterili e telino. Se il catetere viene asportato per infezione del lume, occorre inviare all'esame batteriologico l'ultimo centimetro del CVC stesso, tagliandolo con forbici o bisturi sterile.

La trazione va fatta in modo molto graduale osservando il "punto critico", che è quello dove è la cuffia di ancoraggio: esso risulta ben identificabile perché durante la trazione la cute si "raggrinzisce". La manovra è poco dolorosa e mira a far distaccare il catetere dalla cuffia di ancoraggio, che resterà, materiale inerte, nella sua posizione. Se il distacco presenta particolare resistenza è in genere sufficiente tenere il catetere in buona trazione per qualche minuto: la sua elasticità porta la cuffia ad un graduale distacco.

Occorre prestare molta attenzione ai cateteri di calibro particolarmente piccolo (<6Fr) perché sono assai più fragili ed ai cateteri bilume di grossa dimensione che talora hanno cuffie difficilmente distaccabili. Anche alcuni dei cateteri di tipo valvolato presentano questo inconveniente.

Se il catetere oppone una resistenza eccessiva, dato il rischio di rottura è meglio dirottare sulla procedura chirurgica.

IN CASO DI ROTTURA

Una trazione impropria può causare rottura del catetere. In tale evenienza esso va immediatamente clampato sul moncone distale per evitare il sanguinamento e la retrazione (che lo farebbe sparire al di sotto della cute). Si completa la rimozione in sala operatoria disancorando chirurgicamente la cuffia.

Se la rottura del catetere avviene invece al di sotto della cute, occorre chiudere il lume del catetere residuo per compressione. La manovra è più semplice se effettuata vicino al collo, dove il catetere si angola per entrare nella giugulare o nella succlavia: basta aumentare l'angolazione e il catetere si chiude.

Si ribadisce quanto detto negli obiettivi del presente manuale.

E' necessario: elaborare o adottare un manuale d'istruzione con indicazioni semplici, condurre interventi di istruzione e formazione del personale sanitario oltre che sulle indicazioni d'uso e le procedure per l'inserimento, sulla gestione quotidiana dei dispositivi intravascolari e sulle misure appropriate di controllo per la prevenzione delle complicanze associate; avviare un sistema di sorveglianza delle complicanze in genere e in particolare delle infezioni associate a dispositivi intravascolari per determinare i tassi di infezione dispositivo-specifici, per monitorare l'andamento di questi tassi, ed aiutare ad identificare errori nelle procedure di controllo delle infezioni nella propria istituzione.

NEI PRIMI GIORNI DOPO IL POSIZIONAMENTO DEL CVC

- ispezionare giornalmente il decorso sottocutaneo del CVC tunnellizzato
- osservare che non si formi un ematoma della ferita o un accumulo di liquido sieroso nel punto di impianto del Port
- se il catetere non è stato posizionato in scopia, all'uscita della sala operatoria o all'arrivo in reparto, eseguire Rx di controllo del decorso del CVC; in ogni caso è consigliabile eseguire Rx Torace di controllo entro 48h dal posizionamento
- è consigliabile nelle prime 24 ore (CVC tipo Broviac o Groshong[®]) o nei primi 7 giorni (Port) utilizzare un accesso vascolare periferico alternativo, posizionato durante l'anestesia, allo scopo di evitare trazioni del catetere ancora non fissatosi o ematomi sottocutanei
- per 48 ore dopo il posizionamento mantenere la conta piastrinica superiore alle 50.000/mmc

Questa serie di procedure è identica per tutti i dispositivi considerati

Per eseguire manovre di assistenza al catetere venoso centrale è obbligatorio:

- seguire protocolli comportamentali condivisi, attuabili, verificati e verificabili e scritti
- rispettare rigorose norme di asepsi
- rispettare norme igieniche quali:
 - ✓ avere i capelli raccolti;
 - ✓ indossare abiti possibilmente di cotone con maniche corte (evitare capi in lana);
 - ✓ evitare l'uso di accessori che potrebbero ostacolare le manovre stesse (es.: foulard, collane lunghe, ecc.);
 - ✓ eseguire un corretto lavaggio delle mani [togliere anelli, orologi e bracciali], lavarsi con sapone liquido per almeno 5' e asciugarsi le mani con carta tipo scottex, mantenere un'accurata igiene delle mani (unghie corte non smaltate, assenza di ferite).
 - ✓ eseguire le manovre in ambiente protetto, senza zone di passaggio e, possibilmente, senza scarichi idraulici;
 - ✓ rispettare norme di scadenza e conservazione del materiale che si utilizza (ad es. conservare il flacone di eparina a 4°C - in frigorifero - ed eliminarlo dopo 24 ore (massimo 7 gg) dall'apertura o, meglio, utilizzare eparina in confezione monodose; disinfettare sempre il "tappino" in gomma con garza sterile imbevuta di disinfettante, conservare accuratamente e non utilizzare i disinfettanti una volta aperti per più di 15 gg, se a base di povidone Iodato, e per più di 7 gg per l'H₂O₂;
- Qualora si riscontrassero difficoltà o dubbi nell'esecuzione del lavaggio del CVC, informare tempestivamente il personale infermieristico e/o medico di riferimento;
- Giornalmente palpare attraverso la medicazione integra il sito d'inserimento del catetere per rilevare dolorabilità ed ispezionare visivamente e palpare il tunnel sottocutaneo per evidenziare eventuale gonfiore e dolorabilità.
- Ispezionare visivamente il sito d'inserimento e di emergenza del CVC se il paziente presentasse gonfiore in loco, febbre senza cause evidenti, o sintomi d'infezione locale o di batteriemia.
- Evitare di utilizzare strumenti affilati vicino al catetere (es.: forbici, coltelli,...)
- Per la sorveglianza, non eseguire colture di routine

GESTIONE DEI CVC parzialmente impiantabili

MANTENIMENTO DELLA PERVIETÀ DEL CVC

EPARINIZZAZIONE DI UN CVC NON VALVOLATO

Scopo

Mantenere pervio il catetere chiuso

Periodicità

- SEMPRE alla chiusura del catetere dopo averlo utilizzato
- TUTTI I GIORNI se si nota presenza di sangue all'interno del catetere (per altro non facile da rilevare a meno che non si tratti di CVC trasparenti come i Groshong^R)
- A GIORNI ALTERNI o ogni 3°-4° gg se catetere non utilizzato
- Nel caso di ripetuti accessi giornalieri può essere indicato l'uso di sola soluzione fisiologica, se viene applicato un dispositivo tipo clave connector (connettore per accessi senza aghi, che funge da valvola).

Dosaggio dell'eparina

In base agli studi pubblicati e dal confronto tra i vari Centri AIEOP non esiste concordanza su una dose ottimale di eparina. Sono utilizzate dosi di 200-300 (600) U totali nel CVC con frequenza da giornaliera sino ad una 1 volta/settimana (quest'ultima modalità è riportata da alcuni AA stranieri, ma non consuetudine dei Centri AIEOP). La concentrazione minima proposta è quella di 50 Unità/ml, dose che può essere aumentata a discrezione dei medici del Centro o raccomandata in condizioni particolari (ad esempio durante

trattamento con L-asparaginasi e alte dosi di steroidi, o altre condizioni di trombofilia). Bisogna fare attenzione anche al peso del bambino quando si usano concentrazioni superiori a 50-100 U/ml. Per i bambini al di sotto dei 10 Kg la dose di eparina può essere calcolata pro kg (10-20 U/Kg)

Materiale occorrente

- garze sterili
- flacone di povidone Iodato
- flacone di sol. idroalcolica 0,5% e di clorexidina.
- fiala di eparina in soluzione pronta sterile monodose da 50U/ml o da 100U/ml (in **alternativa**: flacone di Eparina commerciale in concentrazione di 5000 U/ml)
- fiale da 10 ml di Soluzione Fisiologica
- siringhe da 5-10 ml
- "tappino" sterile luer-lock nuovo (il "tappino" perforabile deve essere cambiato ogni 7 giorni o in caso di contaminazione diretta; oggi sono disponibili "tappini" non perforabili (needle system) che assolvono la stessa funzione senza aumentare le complicanze occlusive, ma riducendo il rischio di puntura per l'operatore)
- cerotto a nastro
- clamps di plastica (se non in dotazione al CVC)
- contenitore rifiuti
- guanti sterili
- mascherina.

Preparazione (deve avvenire in un ambiente pulito e protetto)

- 1) Indossare la mascherina
- 2) Lavarsi accuratamente le mani
- 3) Aprire le fiale di sol. fisiologica e la fiala di eparina pronta (o il flacone da 5000U/ml)
- 4) Creare un campo sterile utilizzando l'involucro dei guanti
- 5) Aprire e appoggiare il materiale (siringhe, garze, "tappino") senza toccarlo, sul campo sterile

- 6) Indossare un guanto sterile: con la mano guantata verrà manipolato solo il materiale sterile, il materiale non sterile (fiale, disinfettante), verrà afferrato con la mano non guantata
- 7) Preparare la soluzione eparinata secondo le consuetudini del Centro (esempi) :
- aspirando con la siringa da 5 ml , 3 ml della soluzione di Eparina da 50 U/ml o da 100 U/ml,
- oppure**
- aspirare con la siringa da 10 ml 0,2 ml di Eparina da 5000 U/ml e portare a 10 ml aspirando sol. fisiologica sterile, agitare la soluzione e buttare via 7 ml, così da ottenere una concentrazione della soluzione finale di 100 U/ml ; se invece si vuole ottenere una soluzione eparinata alla concentrazione finale di 50 U/ml, dopo la prima diluizione buttare via 5 ml (anziché 7, in tal modo rimangono 500 U in 5 ml) e, aspirando da una seconda fiala di sol. fisiologica, riportare a 10 ml (= 50 U/ml), agitare la soluzione e buttare via 7 ml
- 7) Con una siringa da 10 ml aspirare l'intero contenuto di una fiala di soluzione fisiologica
- 8) La preparazione è ultimata. Sfilarsi il guanto e proteggere il campo sterile da contaminazioni.

Procedura

- Assicurarsi che il catetere sia clampato in un punto preciso, di solito ricoperto da un manicotto di protezione. Alcuni cateteri hanno una clamp già fornita ed inserita dal produttore; in assenza di tale strumento si dovranno utilizzare clamp di plastica, posizionando sempre una garza di protezione tra la clamp e il catetere
- Indossare la mascherina e farla indossare a chi assiste
- Lavarsi le mani
- Togliere il cerotto dal CVC e togliere la garza che avvolge il connettore (se possibile fa eseguire questa operazione ad una seconda persona: genitore, paziente, collega)
- Creare un campo sterile sotto il CVC con un telino sterile o con la carta dei guanti che si utilizzeranno

- Aprire il pacco sterile contenente il materiale preparato in precedenza
- Indossare un guanto sterile e impregnare di disinfettante (Betadine^R o clorexidina) un po' di garze sterili
- Indossare il secondo guanto sterile e, manovrando con le garze impregnate, disinfettare il raccordo tra "tappino" e CVC, svitare il "tappino" del catetere ed eliminarlo
- Inserire una siringa da 5-10 ml vuota
- sbloccare il clampaggio (o togliere la pinza di clampaggio) : se possibile ad ogni operazione far aprire e chiudere la clamp da una seconda persona, in alternativa utilizzare una garza sterile
- Fare attenzione a coaguli, resistenze, etc.
- Aspirare 2-3 ml di sangue (eseguire esami colturali, se indicato).
- Clampare il catetere.
- Rimuovere ed eliminare la siringa piena di sangue e inserire la siringa da 10 ml contenente la soluzione fisiologica, sclampare ed iniettare con tecnica di "stop & vai" (pulsione) poiché in tal modo si creano delle turbolenze che favoriscono un miglior lavaggio del CVC poiché si riduce il rischio della permanenza di residui ematici che potrebbero favorire la formazioni di coaguli (occlusione ed infezione). Tuttavia si segnala che in alcuni Centri questo passaggio è saltato, per passare direttamente all'eparinizzazione.
- Clampare il catetere
- Rimuovere la siringa precedente e raccordare la siringa contenente la soluzione eparinata
- Sclampare ed iniettare la soluzione, mantenere la pressione sullo stantuffo e chiudere la clamp durante l'infusione dell'ultimo mezzo ml (clampare in pressione positiva: questa operazione serve a evitare il possibile reflusso di sangue nel CVC)
- Rimuovere la siringa
- Avvitare il "tappino" all'adattatore a vite. OPPURE: applicare prima il "tappino" a vite e poi infondere la soluzione eparinata raccordando alla siringa un ago da insulina per pungere il "tappino" perforabile (NB: è possibile utilizzare questa tecnica di eparinizzazione, quando non è necessario eseguire prima l'aspirazione di sangue, ad es. eparinizzazione domiciliare,

ovviamente disinfettando accuratamente il "tappino" perforabile, prima e dopo l'iniezione; in tal caso è sufficiente preparare la siringa contenente la soluzione eparinata con tecnica pulita, ma senza l'uso di guanti sterili e, saltando tutti i passaggi precedenti, si passa subito all'eparinizzazione con la tecnica appena descritta)

- Coprire il "tappino" con una garza sterile e asciutta e fissarla con il cerotto a nastro.

LAVAGGIO DI UN CVC VALVOLATO

(GROSHONG^R, CLAMPLESS/PASV^R)

Scopo

Mantenere pervio il catetere

Periodicità

- Ogni 7 giorni.
- Dopo ogni somministrazione endovenosa di fluidi, medicinali vari o dopo nutrizione parenterale totale (NPT).
- Dopo ogni prelievo ematico.
- Ogni qualvolta all'interno del catetere si noti presenza di sangue.

Materiale occorrente

- Garze sterili.
- flacone povidone Iodato o clorexidina
- siringhe da 5- 10 ml
- fiale da 10 ml di soluzione fisiologica
- cerotto a nastro
- "tappino" non perforabile
- guanti sterili
- mascherina.

Preparazione (deve avvenire in un ambiente pulito e protetto)

- 1) Indossare la mascherina
- 2) Lavarsi accuratamente le mani
- 3) Aprire le fiale di soluzione fisiologica
- 4) Creare un campo sterile utilizzando l'involucro dei guanti
- 5) Aprire e far cadere sulla carta sterile dei guanti il materiale, ovvero "tappino", siringhe, garze sterili
- 6) Indossare un guanto sterile: con la mano guantata verrà manipolato solo il materiale sterile, mentre il materiale non sterile (fiale, contenitore disinfettante) verrà afferrato con la mano non guantata
- 7) Con la siringa da 10 ml aspirare il contenuto di una fiala di soluzione fisiologica
- 8) Impregnare della garza sterile con soluzione disinfettante
- 9) La preparazione del materiale è ultimata. Sfilarsi il guanto e proteggere il campo sterile da contaminazioni.

Procedura

- Indossare la mascherina e farla indossare a chi assiste
- Lavarsi ed asciugarsi accuratamente le mani
- Togliere il cerotto dal CVC e togliere la garza che avvolge il connettore
- Con la carta dei guanti che si useranno o con un telino sterile creare un campo sterile sotto il CVC
- Aprire il pacco contenente il materiale sterile preparato in precedenza
- Indossare i guanti sterili
 - Maneggiare sia il "tappino", sia il connettore del catetere con garza sterile imbevuta di disinfettante (Betadine^R o clorexidina).
- Svitare il vecchio "tappino" ed eliminarlo, avendo cura, soprattutto per i Groshong, di tenere il connettore del catetere al di sotto del livello del cuore (previene "l'effetto manometro").
- In alcuni Centri è uso aspirare la soluzione presente nel CVC per monitorare l'eventuale presenza di coaguli.

- Iniettare 10 ml di soluzione fisiologica, utilizzando anche per i CVC Clampless/PASV la tecnica a pulsione (stop & vai) che serve ad evitare il reflusso di sangue all'interno del catetere .
- Togliere la siringa, riempire il cono del catetere e l'interno del "tappino" di chiusura.
- Avvitare il nuovo "tappino" non perforabile sul cono del catetere.
 - Avvolgere il "tappino" con garza sterile asciutta e fissarla con il cerotto a nastro.

Dopo l'aspirazione di sangue oppure ogni qualvolta si riscontri sangue all'interno del catetere è necessario eseguire la manovra di lavaggio con 10 ml di soluzione fisiologica. In mancanza di tale lavaggio si può rischiare l'occlusione del catetere, con conseguenti possibili difficoltà di aspirazione.

Per i CVC Clampless/PASV^R, dopo il prelievo è consigliato sempre un lavaggio con 20 ml di soluzione fisiologica.

Per qualsiasi tipo di catetere multilume eseguire il lavaggio di ciascun lume nella stessa seduta. In questi casi il materiale occorrente aumenta in rapporto al numero di lumi da trattare.

Le procedure in profilassi di lavaggio e chiusura del CVC con soluzioni antibiotiche sono SCONSIGLIATE

SOSTITUZIONE ISOLATA DEL TAPPO DEL CVC

Questa procedura è riservata ai cateteri parzialmente impiantabili valvolati e no. (NB: Alcuni Centri non la contemplano in quanto effettuano la sostituzione del "tappino" ad ogni lavaggio del CVC)

Scopo

Ridurre il rischio potenziale di infezione e usura del "tappino" sterile.

Periodicità

- Ogni 7 giorni durante le procedure di manutenzione del catetere. Tuttavia essa si potrebbe rendere necessaria in alcune situazioni particolari:
- se il "tappino" presenta segni di perdite o danneggiamenti
- se il "tappino" viene a contatto con materiale non pulito

Materiale occorrente

- "tappino" sterile (per il tipo vedi nota in fondo paragrafo)
- Garze sterili 10 x 10 cm
- Siringa da 5- 10 ml
- Fiala di soluzione fisiologica (ed eparina per CVC non valvolati)
- Guanti sterili
- Cerotto a nastro
- Mascherina
- flacone di soluzione allo Iodopovidone (Betadine^R) o soluzione idroalcoolica 0,5% (clorexidina)

Procedura

- Indossare la mascherina e farla indossare a chi assiste
- Lavarsi ed asciugarsi accuratamente le mani.
- Aprire la confezione sterile dei guanti e utilizzare l'involucro interno come campo sterile
- Aprire la confezione sterile del nuovo "tappino", il pacco delle garze sterili e la siringa, e appoggiare tutto il materiale, senza toccarlo sul campo sterile
- Indossare un guanto sterile e, con la tecnica già descritta in precedenza, imbibire alcune garze sterili con il disinfettante e aspirare in siringa la soluzione fisiologica dalla fiala da 10 ml o soluzione eparinata se CVC non valvolati

- Indossare il secondo guanto sterile
 - Svitare il vecchio "tappino" ed eliminarlo, manovrando sempre con le garze imbevute di disinfettante. Per i cateteri di Groshong^R tenere il connettore del catetere al di sotto del livello del cuore (previene "l'effetto manometro")
 - Pulire la connessione tra "tappino" e catetere con garze imbevute di disinfettante avendo cura di evitare che il disinfettante entri nel catetere (mantenere il contatto per almeno 60").
- Irrigare il catetere con 5-10 ml di soluzione indicata per il tipo di catetere in uso (vedi paragrafo precedente)
 - Riempire sterilmente il "tappino" con soluzione fisiologica ed avvitarlo al connettore del catetere
- Fasciare il "tappino" con garza sterile asciutta e fissare con cerotto

TIPI DI "tappino"

Sono disponibili attualmente diversi tipi di "tappini" per la chiusura dei cateteri parzialmente impiantabili.

- non perforabili: meglio per i CVC valvolati
- perforabili: meglio per i CVC non valvolati

I non perforabili devono essere sostituiti ogni volta che viene eseguita una procedura sul catetere.

I perforabili possono essere "bucati" per infondere farmaci attraverso il "tappino" stesso senza aprire il catetere, ovviamente disinfettandone la superficie prima e dopo la manovra.

Si consiglia di eseguire questa procedura utilizzando direttamente la siringa con l'ago e di rimuovere la siringa senza lasciare l'ago inserito nel catetere per tutta la procedura.

Anche in caso di eparinizzazione (o altre procedure terapeutiche) attraverso il "tappino" perforabile, si consiglia comunque di sostituire il "tappino" ogni 7 giorni.

Attualmente, grazie alla disponibilità in commercio di dispositivi particolari (del tipo Clave connector) è possibile prelevare, lavare ed eparinizzare il CVC senza l'utilizzo di aghi, poiché permettono di raccordarsi direttamente a siringhe e deflussori. Inoltre, qualora la somministrazione di eparina sia controindicata per la patologia del paziente (es. Emofilia) o nel caso di accessi al CVC ripetuti e ravvicinati è possibile utilizzare un'altra tipologia di connettori per accessi senza aghi, a "pressione positiva" (CLC 2000, Posi-flow, ecc): sono provvisti al loro interno di un meccanismo che determina, al momento della disconnessione della siringa utilizzata per il lavaggio, la spinta di un ulteriore flusso di sol. Fisiologica e/o una chiusura immediata della valvola, impedendo il reflusso di sangue nel CVC, poiché si viene in tal modo a creare la stessa pressione positiva che si ottiene clampando la pinza del CVC durante l'infusione dell'ultimo $\frac{1}{2}$ cc di sol. eparinizzata. E' ovviamente fondamentale, prima e dopo ogni accesso, una disinfezione accurata del connettore, onde evitare contaminazioni e quindi infezioni del CVC.

Pur essendo il loro utilizzo abbastanza diffuso, soprattutto nel paziente adulto, al momento i dati circa la loro reale affidabilità, soprattutto dal punto di vista infettivologico, sono scarsi, in quanto il loro uso è ancora in via di valutazione e studio, ma potrebbero rappresentare un notevole vantaggio specie nel caso di accessi frequenti al CVC.

**PRELIEVO EMATICO DAI CVC parzialmente impiantabili
(tipo Hickman, Broviac, Leonard^R, Groshong^R o Clampless/PASV^R)**

E' una manovra delicata non priva di rischi e deve essere eseguita seguendo procedure codificate e scritte da persone che abbiamo

acquisito una certa dimestichezza con il CVC. Rispettare rigorose norme di asepsi.

Se il catetere non viene richiuso, ma resta aperto per eseguire terapia infusionale le procedure per l'esecuzione di un prelievo di sangue dai diversi tipi di catetere sono identiche. Vi sono invece delle differenze tra cateteri tipo Hickman-Broviac e cateteri di Groshong^R (vedi paragrafi precedenti) se il catetere deve essere richiuso.

Scopo

Ottenere campioni ematici per test di laboratorio e/o verificare il posizionamento del catetere all'interno della vena prima di somministrare soluzioni ipertoniche irritanti i tessuti.

Materiale occorrente

- Siringhe da 5 ml
- Siringhe da 10 ml in numero adeguato agli esami che si vogliono effettuare (o sistema vacutainer)
- Fiale di soluzione fisiologica.
- Garze sterili
- Flacone di povidone iodato o clorexidina
- Contenitori per raccolta campioni ematici
- Mascherina
- Guanti sterili

Preparazione

- 1) Indossare la mascherina
- 2) Lavarsi accuratamente le mani
- 3) Aprire le fiale di soluzione fisiologica
- 4) Creare un campo sterile utilizzando l'involucro dei guanti
- 5) Aprire ed appoggiare il materiale (siringhe, aghi, garze, "tappino" se necessario) senza toccarlo nel campo sterile

- 6) Indossare un guanto sterile: con la mano guantata verrà manipolato solo il materiale sterile, mentre il materiale non sterile (fiale, contenitore di disinfettante), verrà afferrato con la mano non guantata
- 7) Aspirare la soluzione fisiologica in siringa (il numero dei lavaggi occorrenti varierà a seconda del contesto in cui viene eseguito il prelievo e del tipo di CVC)
- 8) La preparazione del materiale è ultimata. Sfilarsi il guanto e proteggere il campo sterile da contaminazioni

Procedura

- 1) Indossare e far indossare la mascherina.
- 2) Lavarsi ed asciugarsi accuratamente le mani.
- 3) Togliere il cerotto e la garza che avvolgono la parte terminale in cui il connettore si raccorda al deflussore o al "tappino", e far tenere sollevata questa parte da una seconda persona (se possibile)
- 4) Arrestare l'infusione.
- 5) Con la carta dei guanti o con un telino sterile creare un campo sterile sotto il CVC
- 6) Indossare un guanto sterile e impregnare alcune garze con il disinfettante (utilizzare sempre la mano non guantata per afferrare il flacone) Indossare il secondo guanto sterile
- 8) In caso di CVC non valvolato, ad ogni operazione far aprire e chiudere la clamp da una seconda persona (in alternativa, preservarsi il guanto sterile utilizzando della garza sterile per manovrare la clamp)
- 9) Maneggiare sia il "tappino" (o l'estremità del deflussore) che il connettore del catetere con la garza sterile imbibita di disinfettante
- 10) Per il catetere di Groshong tenere il connettore del catetere al di sotto del livello del cuore (previene "l'effetto manometro"), svitare il vecchio "tappino" ed eliminarlo o svitare il deflussore, che deve essere protetto da eventuali contaminazioni (coprire con un ago sterile ed appoggiare sul piano sterile)
- 11) Connettere al catetere una siringa vuota

- 12) Aspirare 1-2 ml di sangue (per i CVC valvolati aspettare alcuni secondi per dare tempo alla valvola di aprirsi e di permettere l'ingresso del sangue all'interno del catetere)
- 13) Continuare ad aspirare lentamente fino a 3 ml di sangue (utilizzare per eventuali esami colturali)
- 14) Staccare la siringa ed eliminarla
- 15) Collegare una siringa vuota da 10 ml o sistema vacutainer ed aspirare la quantità di sangue necessaria al test di laboratorio
- 16) Disconnettere la siringa e pulire la connessione del catetere con una garza sterile asciutta, eseguire il lavaggio del catetere, secondo le procedure indicate per il tipo di catetere in uso (vedi paragrafi precedenti)
- 17) Connettere un nuovo "tappino" o inserire la linea di infusione

NB. Prima del campionamento ematico dopo infusione di NPT, o in caso di CVC chiusi non valvolati, quindi contenenti soluzione eparinata, è necessario eseguire una prima procedura di lavaggio utilizzando una siringa da 20 ml piena di soluzione fisiologica dopo aver aspirato i primi 3 ml di sangue da scartare (o da utilizzare per eventuale emocolture), quindi procedere ad un'ulteriore aspirazione di 2-3 ml di sangue che verrà eliminato, cioè nell'ordine: aspirazione (2-3 ml), lavaggio (20 ml), aspirazione (2-3 ml), prelievo (quantità necessaria per campionamento), lavaggio finale. Si intende con queste azioni ridurre al minimo la presenza nel campione prelevato di sostanze della NPT o dell'eparina di lavaggio del CVC.

MEDICAZIONE DELL'EMERGENZA DEL CVC

CVC PARZIALMENTE IMPIANTABILE

Definizione e scopo

- La medicazione del CVC consiste nel detergere e nel disinfettare la cute attorno al sito di emergenza allo scopo di prevenire le infezioni
 - Controllare le condizioni dei tessuti circostanti il punto di emergenza del CVC

Frequenza della medicazione

Fra i vari centri non c'è uniformità rispetto alla frequenza della medicazione. In generale: 1° medicazione. a 24 o 48 h dall'inserzione, 2° medicazione dopo le successive 48 h. In seguito: alcuni centri 1v/settimana, altri 2v/settimana per i pazienti neutropenici e/o in fase intensiva di chemioterapia, fino al mantenimento, poi 1v/settimana (una riduzione della frequenza della medicazione riduce i disagi del paziente e i costi senza aumentare i rischi di infezione). NB. presso alcuni Centri da subito 1v/settimana. Sempre per tutti: ogni volta che risulti bagnata, staccata, visibilmente sporca e sulla base della valutazione obiettiva dello stato della ferita nel punto di emergenza del CVC (score), riportato nelle tabelle 1 e 2.

Oltre la frequenza anche il tipo di medicazione è modulata sulla base della valutazione obiettiva dello stato della ferita nel punto di emergenza del CVC (score), riportato nelle Tabelle 1 e 2.

- Si possono applicare pomate antibiotiche o antisettiche (es. Aureomicina^R, Betadine^R) anche se la loro efficacia è controversa, mancando studi definitivi in Pediatria (+resistenze batteriche; +colonizzazioni da Candida)
- ogni 3 giorni in caso di infiammazione moderata (grado 2)
- ogni 1-2 giorni in caso di infiammazione importante (grado 3)
- dopo la doccia o bagno

Esistono in commercio delle medicazioni pronte imbibite di clorexidina gluconata (Biopatch^R) che vanno rinnovate ogni 7 gg, il cui uso è ancora da validare in campo pediatrico.

Nei primi 7-10 giorni dopo il posizionamento del CVC si deve eseguire anche la medicazione del punto di inserzione alla base del collo, verificando la presenza di punti di sutura da rimuovere. Questa seconda medicazione risulta indispensabile fino a cicatrizzazione completa della ferita.

Riguardo la necessità di qualsiasi medicazione sui siti di uscita ben guariti di CVC non possono essere espresse raccomandazioni: problema irrisolto (CDC Atlanta 2002)

***Materiale**

soluzione fisiologica o acqua ossigenata

soluzione di iodopovidone (Braunol®, Betadine®)

garze sterili (cotone, tessuto non tessuto)

cerotto (tessuto non tessuto, pellicola trasparente, medicato)

solvente apposito

alcool denaturato o sol. idroalcoolica 0,5% di clorexidina

guanti sterili

Esecuzione della procedura

- indossare la mascherina e lavare accuratamente le mani
- far indossare la mascherina a chi assiste il paziente da vicino durante la procedura
- rimuovere la medicazione precedente (è consigliato l'utilizzo di solvente apposito per rimuovere più facilmente i cerotti)
- osservare il sito di emergenza per evidenziare l'eventuale presenza di tumefazioni, arrossamenti o essudati. In caso di problemi contattare il medico
- indossare i guanti sterili; l'involucro interno della confezione potrà essere utilizzato per appoggiare le garze sterili occorrenti, in parte imbevute con soluzione fisiologica od acqua ossigenata ed in parte con sol. di iodopovidone, avendo cura di eliminare la prima garzina che può avere raccolto eventuali frammenti di vetro della fiala di fisiologica
- pulire il punto di uscita del catetere con garze imbevute di sol. fisiologica o acqua ossigenata, iniziando dal punto di uscita e andando verso l'esterno con movimenti circolari, per un'area di circa 5 cm di diametro. Non tornare sul punto di uscita con la stessa garza. Ripetere per tre volte totali. (in tal modo vengono asportati fili di garza, epitelio desquamato, sangue, siero, fibrina eventualmente presenti)
- disinfettare per 3 volte con garze imbevute di iodopovidone compiendo lo stesso movimento dal centro verso l'esterno per un

diametro di circa 5-10 cm, lasciando agire la soluzione di iodopovidone per almeno 30 secondi

- detergere un tratto di CVC di circa 5 cm partendo dal punto di uscita e spostandosi verso l'esterno con garza imbibita di alcool denaturato, o clorexidina, o con acqua ossigenata, facendo attenzione a non esercitare trazioni sul catetere
- valutare in caso di ferita non ancora guarita, se applicare sul sito di uscita, iodopovidone crema
- applicare 2 garze sterili, una al di sotto e una al di sopra del CVC e il cerotto (tessuto non tessuto o pellicola trasparente) oppure direttamente il cerotto medicato
- fissare il CVC alla cute con i possibili seguenti accorgimenti: a) asola ("loop") al di sopra o al di sotto del cerotto; se si utilizza il cerotto medicato l'asola si può eseguire solo al di sopra del cerotto stesso in questo modo si riduce la possibilità di contaminazione del sito di emergenza e di formazione di lesioni da decubito, b) avvolgere a spirale il CVC e fermarlo sulla cute con cerotto Fixomull, e terminare la medicazione coprendo con garze sterili c) utilizzare eventualmente una rete elastica che, avvolgendo il torace, mantiene il catetere in posizione.

Punti di ancoraggio

Rimozione dei punti di ancoraggio CVC dopo almeno 5-6 settimane dal posizionamento (può essere eseguito anche da personale non medico purchè addestrato in precedenza)

Varie

evitare l'uso del cerotto trasparente (pellicola), finché la ferita presenta secrezione e/o infezione e comunque durante le prime 3-4 settimane: il comune cerotto trasparente (pellicola) riduce la normale traspirazione della cute e può quindi rallentare il processo di guarigione della ferita chirurgica,

evitare l'uso dell'etere ed evitarne il contatto con il CVC: l'etere può danneggiare alcuni dispositivi in silicone

In commercio esistono nuovi prodotti (Es. Detachol) a base di sostanze oleose che aiutano la rimozione dei cerotti senza danneggiamento del CVC.

i pazienti con ferita completamente rimarginata e infiammazione di grado 0 possono fare la doccia, proteggendo il CVC con materiale impermeabile autoadesivo o da fissare alla cute con benda elastica. Al termine è necessario eseguire una nuova medicazione.

evitare garza tagliata a "coda di rondine" in quanto questo tipo di medicazione può divenire un tutt'uno con le secrezioni del sito di emergenza rendendo difficile la loro rimozione e impedendo la normale evoluzione di eventuale tessuto di granulazione

e' preferibile l'utilizzo di garze in tessuto-non tessuto per l'applicazione sul CVC; questo tipo di garze non lasciano quei fili che rendono più difficile la detersione della cute del sito di emergenza

Suture su spalla e collo (sito di inserzione): vanno medicate come sopra fino alla rimozione dei punti (infermiere professionale) da eseguirsi a circa 12-14 giorni dall'inserimento.

Infiammazione / infezione del sito del CVC

Esame obiettivo del CVC

*Valutazione delle infezioni localizzate: score clinico e iconografia
(Centro di Padova)*

Tabella 1. Score Clinico

Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Cute sana, integra, non segni di flogosi	Iperemia < 1 cm al punto di uscita del CVC; \pm fibrina	Iperemia > 1 < 2 cm al punto di uscita del CVC; \pm fibrina	Iperemia, secrezione, pus, \pm fibrina

Tabella 2

GRADO 0 **Medicazione Standard con Betadine^R ogni 7 gg**

GRADO 1

Medicazioni ravvicinate con Betadine ogni 2-3 ggi

Grado 2

- Tampone cutaneo
- Medicazioni ravvicinate con Betadine^R (ogni 2-3 gg)

Se tampone positivo trattare (Rifocin[®], Targosid[®])

Grado 3

- Tampone cutaneo
- Medicazioni ravvicinate ogni 1-2 gg)
- Trattamento antibiotico immediato (Rifocin^R, Targosid^R)

Rimozione se infezione persistente

VALUTAZIONE DELLE INFEZIONI LOCALIZZATE: SCORE CLINICO e TRATTAMENTO TERAPEUTICO

GRADO 0:

Cute sana, integra,
non segni di flogosi.



GRADO 1:

Iperemia < 1 cm. al
punto di uscita del
CVC; +/- fibrina.



Grado 2:

Iperemia > 1 < 2 cm.
al punto di uscita del
CVC; +/- fibrina.



Grado 3:

Iperemia, secrezione,
pus, +/- fibrina.



GESTIONE DEI CVC completamente impiantabili tipo Port

La gestione di questo tipo di CVC richiede una trattazione a sé stante.

Istruzioni per l'accesso al sistema

Prima di effettuare qualsiasi iniezione o infusione terapeutica è essenziale valutare l'integrità della porta e del catetere eseguendo le seguenti operazioni:

1. chiedere al paziente se abbia accusato sintomi che possano indicare una frammentazione o embolizzazione successiva all'ultimo accesso al sistema (es. dispnea, dolori al petto, palpitazioni). Se presente uno qualsiasi di questi sintomi eseguire esame strumentale per determinare la presenza di eventuali problemi a livello del catetere.
2. esaminare e palpare la tasca della porta e il tratto del catetere alla ricerca di eritema, gonfiore o tumefazione indicanti l'eventuale perdita del sistema. Se la si sospetta procedere ad esame radiografico per determinare la presenza di eventuali problemi a livello del sistema.

Applicare almeno 60' prima della puntura del setto creme anestetiche tipo EMLA^R coperta con medicazione in poliuretano trasparente

MATERIALI necessari per la puntura e la medicazione:

- Garze non sterili 10 x 10 cm
- Garze sterili 10 x 10 cm
- Guanti sterili ambidestri per la preparazione del materiale
- Guanti sterili chirurgici per la puntura del setto
- Telino sterile
- Soluzione disinfettante a base di iodoforo
- Soluzione disinfettante a base di clorexidina alcolica
- Soluzione fisiologica sterile in fiale da 10 ml
- Cerotto in tessuto (tipo Fixomull)
- Aghi per Port (Huber curvo con rubinetto, Huber curvo con linea di raccordo, Gripper, ecc.) N.B. ATTENZIONE: non utilizzare aghi ipodermici standard perché rischiano di danneggiare il setto. Gli aghi ad hoc per Port sono infatti non siliconati e con punta disassata non carotante
- Siringhe sterili da 5 ml e da 10 ml
- Arcella reniforme per i rifiuti
- Mascherina chirurgica per chi esegue e per chi assiste e, se l'età lo consente, per il paziente

PREPARAZIONE del materiale per la puntura del setto:

- Indossare la mascherina chirurgica
- Praticare il lavaggio antisettico delle mani
- Predisporre sul piano di lavoro pulito (oppure sul piano della cappa flusso laminare) un telino sterile (oppure utilizzare la confezione interna dei guanti sterili)
- Far cadere sopra il campo sterile le siringhe necessarie, le garze sterili 10 x 10 cm, gli aghi necessari, i guanti sterili
- Aprire le fiale di sol. fisiologica
- Indossare sulla mano dominante un guanto sterile
- Utilizzare la mano priva di guanto (considerata pulita) per prendere le fiale
- Riempire le siringhe con la sol. fisiologica
- Indossare il 2° guanto sterile sull'altra mano
- Riempire l'ago (eventuale ago con rubinetto) con la sol. fisiologica, raccordandovi poi una siringa vuota da 5 ml
- Chiudere il pacchetto con all'interno tutto il materiale preparato
 - Eliminare i guanti sterili usati

ESECUZIONE della puntura della membrana (setto) e prelievo:

- Indossare la mascherina chirurgica

- Praticare il lavaggio antisettico delle mani
- Rimuovere la medicazione in poliuretano
- Rimuovere con garza pulita e soluzione fisiologica la pomata EMLA^R
- Predisporre accanto al paziente il pacchetto preparato in precedenza
- Indossare un guanto sterile sulla mano dominante e disporre almeno due pacchetti di garze sterili, che saranno imbibite rispettivamente di sol. fisiologica e di sol. disinfettante a base di iodoforo, utilizzando la mano priva di guanto (aver cura di eliminare poi la prima garzina della sol. fisiologica che può eventualmente aver raccolto frammenti di vetro)
- Indossare il 2° guanto sterile
- Pulire la cute al di sopra della membrana perforabile con le garze impregnate di sol. fisiologica sterile, partendo dal centro e spostandosi verso l'esterno con movimento circolare (ripetere l'operazione tre volte cambiando la garza ogni volta.
- Disinfettare con le garze impregnate di iodoforo, sempre con movimento circolare dal centro alla periferia (ripetere per tre volte cambiando la garza ogni volta)
- Attendere tre minuti.
- Localizzare la camera mediante palpazione ed immobilizzarla tra pollice, indice e medio della mano, in modo da formare un triangolo al centro del quale si trovi il setto perforabile.
- Identificare con la punta delle dita dell'altra mano la membrana sottocutanea in silicone del Port (è più morbida al tatto)
- Impugnare correttamente l'ago
- Pungere mantenendo l'ago in posizine di 90° rispetto al setto avendo cura di delimitare attentamente il bordo laterale della membrana
- Far penetrare l'ago lentamente sino a toccare il fondo della camera. L'inserimento dell'ago dovrebbe possibilmente avvenire in un punto diverso dal precedente in modo da danneggiare il meno possibile la membrana.
- Aprire il morsetto (se presente)
- Aspirare per verificare il corretto posizionamento dell'ago:

- a) se CVC refluyente, aspirare 3-5 ml di sangue (eventualmente utilizzare per emocoltura), poi, se necessario campionamento ematico, applicare siringa da 10 ml per effettuare prelievo
- b) se CVC non refluyente, applicare siringa contenente sol. fisiologica e provare ad infondere, aspirando subito dopo. Se esito negativo, valutare 1° se ago ben posizionato, 2° se CVC occluso. Se CVC occluso: applicare protocollo UROKINASE e, se necessario, eseguire valutazioni strumentali
- Dopo il prelievo infondere 10 ml di sol. fisiologica di lavaggio
- Osservare la tasca della porta e il tratto del catetere per rilevare eventuali segni di gonfiore e chiedere al paziente se accusa dolore, bruciore o sensazione di disagio. Se presente uno di questi sintomi e/o si osserva il gonfiore della tasca si deve sospettare uno stravasamento di fluido, per cui è necessario eseguire ulteriori verifiche (Rx, fluoroscopia con paziente eretto e braccia lungo i fianchi)
- Se non problemi procedere
- Applicare rubinetto e/o raccordare con fleboclisi
- Applicare garze sterili a copertura dell'ago, dopo aver rimosso le alette in caso di ago Gripper
- Fissare stabilmente alla cute con cerotto in tessuto (Fixomull) oppure utilizzare pellicola adesiva trasparente (EsTegaderm), impermeabile che facilita anche il controllo visivo del sito.

NB. In caso di prelievo per prove della coagulazione, aver cura di eseguire 20 ml di lavaggio con sol. fisiologica, dopo aver scartato i primi 3-5 ml di sangue (che possono essere usati per emocoltura), quindi aspirare nuovamente 3-5 ml da scartare ed eseguire prelievo per campionamento. Ciò è utile per eliminare ogni traccia di eparina, che potrebbe alterare l'esame

In caso di prelievo a CVC aperto, cioè in corso di infusione di TPN o altre soluzioni, seguire stessa tecnica sopra descritta, per evitare inquinamento del prelievo da liquido di infusione

Si segnala che l'ago di Huber può essere dotato di un breve tubicino di raccordo ("tipo" butterfly) che permette, quando il catetere non è in uso continuativo, di eparinare l'ago senza sfilarlo in modo tale da liberare per brevi periodi (non più di 24 ore) il paziente da un'infusione (in questo caso è definito ago Gripper)

- Seguire procedura "Puntura del setto" fino al prelievo

- Eseguire lavaggio con 20 ml sol. Fisiologica
- Irrigare con eparina (50-100 U.I./ml in soluzione fisiologica 5 ml)
- Mantenere una pressione positiva clampando il morsetto durante l'infusione degli ultimi 0,5 ml di soluzione (per evitare il reflusso di sangue nel CVC)
- Rimuovere delicatamente l'ago con una mano (con guanti sterili), tenendo ferma la capsula con l'altra mano
- Esercitare tamponamento con garza sterile imbibita di iodopovidone
- Applicare cerotto medicato

L'eparinizzazione va eseguita ogni 4 settimane

NOTE

- Immediatamente dopo l'inserimento di questo tipo di CVC osservare attentamente che nel paziente non si formi un ematoma a livello della ferita o accumulo sieroso nel punto di impianto
- Ogni qualvolta si punge il setto è necessario eseguire una medicazione della sede di inserzione
- Se viene lasciato in sede un ago (eccetto per aghi Gripper) per un tempo maggiore alle 24h procedere a medicazione della sede ogni 72 ore massimo, con le stesse modalità (detersione e disinfezione dal centro verso la periferia) descritte per i CVC parzialmente impiantabili. Se si utilizza pellicola trasparente la medicazione può essere effettuata una volta /settimana.
- Tempo massimo di applicazione dello stesso ago: 7 giorni (per limitare le infezioni del reservoir)

**CONSIGLI UTILI PER LA GESTIONE DEL CVC A
DOMICILIO**

Istruire i genitori all'uso del CVC a domicilio attraverso anche libretti informativi, la pratica diretta sotto la guida di personale esperto - sia su manichini sia sul bambino stesso. Il grado di apprendimento deve rispettare standard di accettabilità medio-alto e deve essere controllato da schede di valutazione.

I genitori devono essere istruiti sul fatto che qualora si verifichi una o più delle seguenti situazioni, debbano avvisare immediatamente il personale sanitario di riferimento del Centro:

- arrossamento dello stesso o della pelle lungo il tragitto sottocutaneo del CVC
- fuoriuscita di pus dal punto di emergenza del CVC
- comparsa di febbre con brividi, specie se i sintomi sono insorti dopo il lavaggio il CVC (sospetta infezione del catetere)

Le procedure di medicazione e di lavaggio del CVC a domicilio dovrebbero essere effettuate nella fascia oraria di attività del day-hospital pediatrico, a garanzia della presenza in reparto del medico che potrà valutare eventuali complicanze e in situazioni dubbie decidere per controllare personalmente facendo accedere il bambino alla struttura ospedaliera.

E' consigliabile che la gestione domiciliare del CVC sia sempre eseguita dalla medesima persona, così da permettere al Centro referente di valutare costantemente la gestione ed eventualmente, di intervenire modificando comportamenti errati.

FORMAZIONE DELLA FAMIGLIA (e del personale di nuovo inserimento)

- prevedere personale esperto e responsabile per l'istruzione della famiglia e del personale non esperto

- strumenti cartacei (Manuale per la Famiglia) e/o video, manichini d'esercitazione e schede-percorso di valutazione per la famiglia
- teoria → pratica simulata → pratica reale in ospedale → pratica a casa → valutazione ai primi controlli (scheda, prova assistita, questionario)
- posizionare il CVC prevedendo almeno alcuni giorni di ricovero ospedaliero dopo l'inserimento da dedicare all'istruzione della famiglia all'uso del CVC
- fornire alla famiglia tutto il supporto logistico prima della dimissione (certificati, prescrizioni, richieste di materiale all'ASL e verifica della disponibilità di tutto il materiale necessario per la manutenzione)
- accertarsi che il bambino e la famiglia abbiano "accettato pienamente" il CVC prima della dimissione
- non "dimettere" la famiglia se il CVC non è stato accettato e la famiglia adeguatamente istruita
- valutare e informare a chi si affida il bambino

COMPLICANZE DEL CVC

L'utilizzo di un catetere venoso centrale permanente rappresenta un notevole vantaggio nei pazienti bisognosi di continue terapie o in condizioni critiche, tuttavia esiste un potenziale rischio di complicazioni, alcune delle quali gravi.

A. Complicanze relative all'inserzione del catetere

- Infezione
- Emorragia
- Perforazione di vasi
- Ematoma
- Pneumotorace
- Emotorace / Idrotorace
- Atelectasia polmonare
- Aritmia cardiaca, Tamponamento cardiaco, Puntura cardiaca
- Lesioni del plesso brachiale
- Lesioni del dotto toracico
- Rischi normalmente associati all'anestesia generale o locale, all'intervento chirurgico e al periodo postoperatorio

B. Complicanze locali

- Flebiti
- Infiltrazione / Stravaso
- Infezione del sito di inserzione del CVC
- Infezioni dell'emergenza del CVC e del tunnel sottocutaneo
- Necrosi del punto d'uscita
- Ulcera cutanea causata dal catetere o dal manicotto

C. Complicanze meccaniche

- Malposizionamento, retrazione spontanea o migrazione della punta del CVC e fuoriuscita del CVC

- Scollegamento o frammentazione del CVC con possibile embolizzazione
- Rottura del CVC e perdita di liquido dall'emergenza.
- Occlusione del CVC

D. Complicanze sistemiche

- Infezioni: sepsi da catetere, endocardite, infezioni metastatiche
- Trombosi
- Embolia polmonare gassosa
- Reazioni di intolleranza nei confronti del dispositivo impiantato, Rigetto
- Trombocitopenia da eparina

Analisi più dettagliata di alcune complicanze

A. Complicanze relative all'inserzione

1. Infezioni

L'inserimento del catetere è una procedura a rischio di infezione e il rispetto di norme rigide di asepsi è indispensabile per evitare una precoce insorgenza di complicanze infettive. Seguire sintomi quali arrossamento e/o iperestesia sul decorso CVC, tumefazione, febbre.

2. Emorragia

La fuoriuscita di un po' di sangue dal foro d'inserzione il primo giorno è abbastanza frequente. Premere con un tampone di garza sterile sul punto d'uscita controllando e valutando sostanzialmente la perdita di sangue, dopodiché medicare.

Se non dovesse arrestarsi:

1. Eseguire prove coagulative ed emocromocitometrico

2. Posizionare il paziente supino senza cuscino
3. Applicare garza imbibita di antifibrinolitico nel punto della perdita
4. Controllare il sanguinamento
5. Se possibile lasciare la medicazione in situ per 48 ore
6. Prima di rimuovere la medicazione a piatto, eseguire un impacco con acqua ossigenata
7. Se si formano croste o coaguli non asportarli

Se dovessero comparire segni di pallore, ipotensione, estremità del braccio fredda e livida, ecc., sospettare una emorragia interna e far intervenire il chirurgo oltre a mettere in atto terapia di supporto (plasma expander, emoderivati, antifibrinolitici).

3. Ematoma

Dal punto di vista terapeutico gli ematomi di scarsa entità guariscono spontaneamente; quelli più estesi possono essere trattati con applicazioni di pomate a base di eparina che ne facilitino l'assorbimento, mentre quelli più profondi possono richiedere il trattamento chirurgico.

Nonostante l'operatore adotti tutte le accortezze necessarie per l'inserimento del catetere a volte si può penetrare accidentalmente nelle strutture vitali del torace e/o si possono recare danni a carico dei vasi sanguigni o linfatici determinando a volte altri inconvenienti, per fortuna meno frequenti:

4. Perforazione della pleura con conseguente

Emotorace - Idrotorace - Pneumotorace -

Il quadro clinico è caratterizzato da dispnea, dolore e l'insufficienza

respiratoria e, per emo/idrotoraci consistenti, da shock. La terapia consiste nell'arresto dell'emorragia e nella rimozione del versamento (sangue, liquido o aria) all'interno della pleura per facilitare la respirazione ed evitare esiti in fibrosi.

5. Atelectasia

Segni e sintomi. Inizio improvviso di dolore della cassa toracica, cianosi, ipotensione, tachicardia. Le conseguenze dell'atelectasia dipendendo dalla reversibilità o meno della causa determinante, dovrebbero comunque essere transitorie. Elevare la testa della base a 45 gradi e disporre il paziente in una posizione comoda

6. Perforazione di vasi o dotti linfatici. Aritmie cardiache transitorie - Lesioni del plesso brachiale

Per accertarsi dell'assenza di emo/pneumo torace o atelectasia, che il CVC non sia stato "pinzettato" tra la prima costa e la clavicola e sia correttamente posizionato, eseguire sempre dopo il posizionamento del CVC, Rx torace di controllo, prima di usare lo stesso.

Se durante l'intervento chirurgico si controlla in amplificazione di brillantezza il suo posizionamento, il CVC può subito essere utilizzato. Anche in questo caso tuttavia la radiografia del torace per controllo della posizione del CVC è fortemente consigliata.

B. Complicanze locali

1. Flebite

La flebite sterile può essere dovuto al trauma della tunica intima durante l'inserzione del catetere o dalla polvere sui guanti. Si presenta in 24-48 ore. I segni ed i sintomi comportano dolore, rossore

e difficoltà ad infondere. A volte la flebite appare con una striatura rossa lungo il percorso della vena. Consigliabili localmente impacchi caldi umidi e terapia medica per via sistemica.

La rimozione del catetere è necessaria se la sintomatologia dovesse continuare o addirittura aggravarsi.

2. Infiltrazione / Stravaso

E' uno degli inconvenienti più frequenti nei cateteri periferici, ma può verificarsi anche con i CVC, per disposizione impropria della punta, malposizionamento o dislocazione accidentale dell'ago di Hubert (nei Port), o la rottura del catetere.

I segni e sintomi più comuni sono: dolore, bruciore, fitte nella zona clavicolare o toracica durante o dopo le infusioni. Localmente la zona può apparire più o meno gonfia e vi può essere del liquido fuoriuscente dal luogo di inserzione.

Non appena si sospetta lo stravaso, l'infusione deve essere sospesa immediatamente, quindi cercare di aspirare eventuali rimanenze di farmaco infuso e chiudere il catetere. Valutare la sede e l'entità del danno e dello stravaso, applicare del ghiaccio e nello stravaso di soluzioni ipertoniche o antiblastiche è bene adottare una terapia antagonista. Verificare il decorso e il funzionamento del catetere (Rx ed eventualmente esame contrastografico) ed in caso di rottura, rimuoverlo.

C. Complicanze meccaniche

1. Deviazione / migrazione della punta del catetere / retrazione spontanea o fuoriuscita del CVC

Durante l'inserzione del catetere, il catetere può deviare nella vena giugulare, nelle vene *accessorie* o nell'atrio-ventricolo di destra e la punta del catetere può migrare in una posizione non corretta e pericolosa. A volte può verificarsi una retrazione spontanea o per strattoni o altri traumi esterni con una parziale fuoriuscita del CVC.

La sintomatologia dipende dalle varie situazioni:

la migrazione in avanti della punta può determinare nei pazienti improvviso vomito e/o tosse; se la punta del catetere migra nella vena giugulare, il paziente può avvertire dolore alla mascella, ai denti, all'orecchio o alla vena giugulare dilatata. Se la punta del catetere è nell'atrio dx, potrebbe verificarsi dolore retrosternale, fiato corto, aritmia, e/o altri sintomi cardiaci.

Come già precedentemente accennato, è importante verificare CVC e punta radiograficamente. Occorre valutare la possibilità di una "semplice" retrazione o riposizionamento del catetere, la sostituzione del CVC con l'uso di apposita angioguida, oppure la rimozione ed inserzione in altra sede.

2. Rottura del catetere

Le cause più comuni di rottura del catetere sono:
pressione eccessiva o impropria durante l'infusione,
tagli accidentali con forbici o altri oggetti contundenti,
punti di sutura non appropriati.

Se la rottura avviene nel tratto "*visibile*", ossia dal punto d'inserzione all'estremità distale si può intervenire con una riparazione d'urgenza provvisoria:

Clampare immediatamente il catetere tra la rottura e torace. Preparare campo sterile e procedere nel seguente modo: pulire e disinfettare accuratamente qualche cm. sotto il morsetto e sopra la rottura e con tecnica asettica rigorosa, tagliare la parte danneggiata con le forbici sterili. Prendere un ago cannula N° 16 e dopo aver ritirato il mandrino di circa 2 centimetri, inserire l'agocannula nel CVC fino al cono della cannula stessa. Quindi rimuovere completamente il mandrino, innestare una siringa con sol. fisiologica, controllare il ritorno di sangue ed irrigare. A questo punto si assicurerà il collegamento.

Il CVC avrà bisogno d'una riparazione permanente entro 24 ore. Utilizzare l'apposito kit fornito dalla ditta costruttrice del CVC seguendo strettamente le apposite indicazioni

Se la rottura avviene invece dopo il punto d'inserzione, quindi nella

parte "non visibile", il paziente generalmente avverte improvviso "schiocco", dolore e bruciore nella zona; a volte invece il tutto può essere asintomatico e il paziente si accorge dell'edema della zona claveare. Il CVC va rimosso o sostituito con angioguida immediatamente.

Il catetere può rompersi anche durante la sua rimozione (se rimasto in situ per molto tempo) in quanto la fibrina potrebbe formare una guaina di ancoraggio e rendere difficile la sua estrazione.

3. Perdita di liquido dall'emergenza

Cause

1. Il catetere è stato danneggiato da oggetti taglienti al momento dell'inserzione (es. bisturi) e comunque è rotto
2. Dislocazione della punta dal letto vascolare

Possibili soluzioni

- eseguire procedure atte a valutare la sede e l'entità del danno:
- sospendere qualsiasi tipo di infusione chiudendo il catetere con "tappino" d'iniezione
- eseguire studio contrastografico per determinare l'eventuale punto di stravasamento
- se si è in presenza di una rottura del catetere è necessario valutarne la rimozione

4. Occlusione del catetere

Segni dell'occlusione: difficoltà nelle infusioni, incapacità ad aspirare sangue

Un catetere venoso centrale a permanenza può ostruirsi per cause estrinseche o intrinseche:

- Le cause delle occlusioni esterne, di tipo meccanico, dovute alle pieghe dei deflussori, morsetti dei CVC chiusi, malposizionamento o "inginocchiamento" del CVC, suture che stringono il CVC, valvola del catetere valvolato non funzionante.

- Le occlusioni interne sono dovute generalmente ai reflussi di sangue che determinano la deposizione di trombi, all'accumulo di fibrina (che aggregandosi forma una specie di manicotto che può comprimere il lume del CVC o formare un sacco attorno all'estremità distale del CVC) e pertanto determinare difficoltà alla aspirazione, o alla precipitazione di alcuni farmaci.

A volte i coaguli di sangue si formano per lavaggi non accurati dopo i prelievi ematici, ma talvolta il reflusso di sangue nel catetere può avvenire anche per aumento della pressione venosa centrale (es. starnutendo, tossendo, manovra di Valsalva).

REFLUSSO EMATICO NEL CATETERE

Cause

1. Posizionamento troppo basso (atrio o ventricolo) o troppo alto (vena giugulare interna)
2. aumento della pressione venosa centrale (es. starnutendo, tossendo, manovra di Valsalva)

Possibili soluzioni

3. Aspirare l'eventuale coagulo (vedi sopra)
4. Controllare radiologicamente la posizione del catetere e quindi procedere a riposizionamento

DIFFICOLTA' NELL'ASPIRAZIONE

Cause

- Mancato lavaggio secondo la procedura d'irrigazione
 - Presenza di un trombo ematico o di una guaina di fibrina che provocano un effetto a senso unico della valvola (durante l'aspirazione le pareti si contraggono stringendosi intorno all'ostruzione, impedendo l'aspirazione)
- Catetere piegato all'esterno o all'interno del corpo
- Compressione del catetere tra la clavicola e la prima costola (area di pinch-off)

- Malposizionamento del catetere

Possibili soluzioni

- Controllare esternamente tutto il tragitto del catetere
- Controllare il collocamento delle suture, in quanto la loro rimozione libererà l'ostruzione
- Controllo radiologico
- Se non si incontra difficoltà nell'infusione, cercare di lavare energicamente con 10 ml di soluzione fisiologica, quindi aspirare 2-3 ml, attendere e procedere con l'aspirazione
- Tentare l'aspirazione con una siringa da 20 ml (crea minore pressione)
- Far muovere le braccia, le spalle e la testa del paziente per veder se il cambiamento di posizione permette l'aspirazione. Chiedere un colpo di tosse. Metter il paziente in posizione di Trandelemburg Se l'aspirazione è possibile solo in una determinata posizione è necessario esaminare il posizionamento del catetere che potrebbe essere stato posizionato nel punto pinch-off (zona tra la clavicola e la prima costola). In tal caso è possibile infondere soluzioni a basso flusso ma si avranno difficoltà nell'aspirazione. I cateteri in tale posizione rischiano la rottura e l'embolizzazione ed è quindi necessario considerare la sostituzione del catetere o il suo riposizionamento
- Introduzione di urokinasi (vedi trattamento trombolitico endoluminale)
- Eventuale riposizionamento in caso di dislocazione

PRECIPITAZIONE DI SOSTANZE PER NUTRIZIONE PARENTERALE O FARMACI

Si ritiene che l'ostruzione possa essere attribuita a questi fattori qualora essa compaia durante o immediatamente dopo il termine di terapia infusionale di varia natura.

In linea di massima le poche conoscenze nel campo permettono di fornire le seguenti indicazioni:

- ostruzione correlata con infusione di nutrizione parenterale totale contenente sostanze lipidiche: infondere 3 ml di etanolo 50% - 70% e ricontrollare la pervietà;

- ostruzione correlata con la somministrazione di farmaci: infondere HCl 0.1N oppure NaOH 0.1N 0.5-3 ml controllando dopo ogni infusione la pervietà del catetere.

In caso di insuccesso di queste manovre considerare la possibilità di una terapia trombolitica (vedi procedure di disostruzione) e/o la rimozione del catetere stesso.

NB.

In generale, comunque, in caso di malfunzionamento di un catetere venoso centrale (ostruzione mono o bidirezionale) è sempre consigliabile:

- Verificare radiologicamente la posizione del catetere (anche con mezzo di contrasto)
- Effettuare un'ecocardiografia bidimensionale per evidenziare la presenza di eventuali trombi intracardiaci
- Effettuare un'ecografia "doppler" per evidenziare eventuali trombosi dei grossi vasi (i cateteri con estremità non in atrio destro sono maggiormente a rischio di trombosi dei grossi vasi)
- In caso di visualizzazione di trombo all'apice procedere come da terapia trombo in atrio dx (capitolo trombosi)

PROCEDURE DI DISOSTRUZIONE DI CATETERI VENOSI CENTRALI IN ASSENZA DI TROMBI EVIDENTI

Trattamento trombolitico endoluminale (CVC che accetta infusione, CVC bloccato nei due sensi)

rispettare rigorose norme asepsi

riempire il catetere con urokinasi (UK) 5000 U/ml di soluzione fisiologica -dose consigliata-fino ad un massimo di 25.000 U/ml

(non superare 10.000 U/ml nel bambino < 10Kg), in quantità corrispondente alla capacità del catetere (1-3 ml) favorendo la miscela con il sangue per sfruttare l'aumentata capacità fibrinolitica del plasma. Oppure r-tPA 1mg/ml se peso > 10Kg e 0,5 se peso < 10 Kg. Nei CVC bilume la dose va suddivisa nei due lumi.

Si procede ad iniettare ed aspirare sino a quando si è riusciti a mescolare la soluzione appena composta con il liquido della linea

l'introduzione deve essere fatta molto lentamente

in caso di disostruzione improvvisa smettere immediatamente di iniettare ed aspirare sino alla comparsa di sangue nella siringa

- La soluzione introdotta nella linea in caso di mancata riapertura immediata, deve essere tenuta in sede da 15' -1 h sino a un massimo di 12-24 ore
- aspirare la soluzione prima di controllare la pervietà del catetere
- in caso di malfunzionamento dopo 2 tentativi di disostruzione con UK endoluminale o dopo occlusione del catetere per una seconda volta eseguire Eco Cardio o Eco Doppler ed iniziare trattamento trombolitico sistemico a basse dosi

(da Monagle P. et al Chest 2001;119:344-370)

r-tPA	CVC singolo lume	CVC doppio lume	Port
	0.5 mg diluiti in	0.5 mg diluiti in	0.5 mg diluiti in

per pazienti < 10 Kg	volume di fisiologica pari alla capacità del CVC (0.4-1-ml)	volume di fisiologica pari alla capacità del CVC (0.4-1-ml). Trattare un lume per volta	fisiologica portati a 3 ml
per pazienti > 10 Kg	1 mg diluiti in 1ml di fisiologica; riempire CVC fino a max 2mg in 2ml	1 mg diluiti in 1ml di fisiologica; riempire CVC fino a max 2mg in 2ml Trattare un lume per volta	2 mg diluiti in fisiologica portati a 3 ml

La soluzione di r-tPA va mantenuta nel CVC per 30'-4 ore

Trattamento trombolitico sistemico a basse dosi per:

1. CVC malfunzionanti o bloccati nei due sensi refrattari al trattamento endoluminale
2. CVC con malfunzionamento ripetuto almeno 2 volte a distanza di minimo 24 h o almeno 2 applicazioni del trattamento trombolitico endoluminale ad almeno 24 h di distanza.

Requisiti:

- assenza di evidenti trombi all'apice (Ecocardio 2D o trans-esofageo)
- assenza di controindicazioni alla terapia trombolitica
- piastrine superiori alle 50000/mmc.

Procedura:

- controllare quadro coagulativo
- iniziare terapia con UK 1000 U/kg/h senza bolo per cicli di 3 h ripetibili senza interruzione, in caso di insuccesso, fino a 4 volte (totale 12 h)
- associare eparina a 15-20 U/kg/h i.c. senza bolo oppure LMWH 100 U/kg/die s.c. x 1
- controllare ogni ora il funzionamento del catetere, favorendo il lavaggio dello stesso da parte del plasma dotato di aumentata capacità fibrinolitica

- dopo 12 h di trombolisi inefficace considerare la sostituzione del CVC
- a funzionamento ripristinato, sospendere il fibrinolitico, continuare l'eparina ed iniziare gli anticoagulanti orali fino ad INR=2.0
- ad INR = 2 sospendere l'eparina e mantenere INR ideale tra 1.5 e 1.8, finché viene mantenuto il catetere. In caso di pazienti trattati con farmaci interferenti con il Warfarin (6-mercaptopurina, VP-16) proseguire con LMWH per la profilassi secondaria.

Monitoraggio della terapia trombolitica

Il monitoraggio della terapia trombolitica non è necessario in quanto il trattamento è al massimo di 12 ore. Trascorso tale periodo, se il catetere continua a non funzionare esiste indicazione assoluta alla rimozione, per non esporre il paziente a rischi emorragici eccessivi.

D. Complicanze sistemiche e terapia

1. Trombosi associate al CVC

Le complicanze trombotiche si verificano con la stessa frequenza sia che si usino cateteri Hickman, Broviac o di tipo Groshong. A volte, queste, sono state sottovalutate a causa dell'idea che esse non costituiscano un'evenienza grave e in genere la terapia trombolitica risolva il problema. Tuttavia queste occlusioni sono importanti in quanto rappresentano la spia di una condizione trombotica (infatti da alcuni recenti studi si è notato che su un numero di pazienti che presentavano ostruzioni del CVC, successivamente una buona percentuale di essi aveva sviluppato una trombosi). Le trombosi della vena cava superiore, frequenti nei pazienti portatori di CVC a lungo termine, predispongono all'embolia polmonare e pertanto la presenza di trombi non occlusivi spesso silenti, può essere particolarmente temibile

La diagnosi di una trombosi CVC correlata dovrebbe essere seguita da una pronta rimozione del CVC, ma spesso il CVC è indispensabile al paziente per proseguire il suo programma terapeutico e di supporto. Pertanto è diffuso l'uso di mantenere il CVC in sede trattando le complicanze e mantenendo una profilassi secondaria finché persiste il

TROMBOSI ASINTOMATICHE CVC CORRELATE

Nonostante sia frequente il posizionamento di CVC in pediatria, non esistono a tutt'oggi appropriati programmi di follow-up al fine di monitorare con accuratezza le complicanze a lungo termine dei CVC e, in particolare, di diagnosticare le trombosi asintomatiche CVC-correlate. Studi prospettici hanno dimostrato che anche i CVC posizionati per breve periodo sono causa essenziale di TE CVC-correlate, poiché la stessa procedura di inserzione si associa a danno della superficie endoteliale e conseguente formazione di trombi.

La sintomatologia delle TE CVC-correlate è spesso cronica e subdola:

- ripetuti malfunzionamenti con ostruzione
- sepsi CVC correlate
- circoli collaterali cutanei a livello del torace, dorso, collo e faccia
- embolie polmonari, spesso non riconosciute nei bambini.
- solo ora stanno emergendo le complicanze "a distanza": es. rottura improvvisa di vaso intratoracico collaterale

Diagnosi strumentale

La diagnosi di TE CVC-correlata è spesso difficile poiché il sistema vascolare venoso superiore (succlavia, innominata, VCS) non è facilmente esplorabile con eco-doppler; le uniche indagini strumentali sensibili e specifiche sono la flebografia bilaterale, la TAC angiospiral e la RM nucleare.

Il miglioramento delle modalità diagnostiche resta un punto fondamentale nella diagnosi "certa" di TE e nella valutazione della sua evoluzione, in particolare per l'embolia polmonare e le trombosi asintomatiche CVC correlate

Si attua con:

- ecocardiografia bidimensionale
- ecocardiogramma trans-esofageo. E' indicata quando, per la presenza di obesità, enfisema o anomalie scheletriche della gabbia

toracica, le immagini dell'ecografia trans-toracica non sono soddisfacenti

- ecocolor-doppler dei vasi del collo.
- Lineogramma: Rx Torace dopo infusione di mezzo di contrasto nel CVC
- flebografia bilaterale: angiografia bilaterale da vene periferiche degli arti superiori., che utilizza mezzo di contrasto. E' considerato l'esame gold standard
- TAC angiospiral vascolare toracica (in alternativa alla flebografia bilaterale per TE CVC correlate e alla scintigrafia perfusionale per EP)
- scintigrafia perfusionale per la diagnosi di embolia polmonare
- angioRM vascolare

RACCOMANDAZIONI PER LA SORVEGLIANZA DELLE TROMBOSI ASINTOMATICHE CVC CORRELATE

- Eseguire ecodoppler vasi del collo e distretto superiore e ecocardiogramma entro 30 -60 giorni dal posizionamento per vedere se ci sono alterazioni precoci
- Durante il trattamento eseguire un controllo a distanza di 3-6 mesi per valutare un'eventuale rimozione precoce

In caso di referto patologico ripetere l'indagine secondo il giudizio clinico e valutare l'opportunità di rimuovere il CVC.

Non esistono chiare linee guida di profilassi e trattamento delle trombosi asintomatiche. In caso di trombosi asintomatica di grado lieve (meno del 50% di occlusione del vaso) valutare la rimozione del CVC appena è possibile compatibilmente con la fase di terapia, l'età del paziente e tipo di patrimonio vascolare. In caso di trombosi di grado maggiore (oltre 70% di occlusione, con o senza circolo collaterale, o trombo visibile) è consigliabile eseguire trattamento anticoagulante con LMWH o Warfarin sino a che il CVC deve essere mantenuto; rimuovere il CVC appena possibile.

TRATTAMENTO DEI PRINCIPALI EVENTI TROMBOTICI CVC CORRELATI

Trombi atrio destro

Diagnosi: Ecocardio, D-Dimero

Terapia:

- controllare quadro coagulativo
- escludere controindicazioni alla terapia trombolitica ed eparinica
- se controindicazioni alla trombolisi iniziare eparina a dosaggio terapeutico, altrimenti iniziare il trattamento fibrinolitico. Il tempo di insorgenza del trombo in AD o nei settori dx del cuore non è un fattore limitante (almeno fino a 3 settimane); esistono tuttavia esperienze di trattamento di trombi anche più vecchi
- associare terapia eparinica a 15-20 U/kg/h dopo bolo 50 U/kg in 5' o LMWH 100 U/kg/die x1 s.c.

Dosaggio della terapia trombolitica

Giorni:

Urokinasi:

r-tPA

Primo giorno	2000 UI/kg/h e.v.	0.03-0.06 mg/kg/h e.v.
Secondo giorno*	3000 UI/kg/h e.v.	0.1 mg/kg/h e.v.
Terzo giorno*	4500 UI/kg/h e.v.	0.2 mg/kg/h e.v.

*in caso di evidenza di lisi stabilizzare la dose

- controllare giornalmente mediante ECO 2d l'evoluzione del trombo;
- durata massima del trattamento con UROKINASI 7-10 gg

NB.: esistono esperienze di terapie protratte con successo oltre tale termine. Il rischio emorragico aumenta e pertanto l'indicazione va attentamente valutata

- alla sospensione della terapia fibrinolitica continuare terapia eparinica a 15-20 U/kg/h o LMWH 100 U/kg x 2 /die ed iniziare terapia con anticoagulanti orali da continuare sino alla persistenza del CVC in situ. A INR 2.0 sospendere la terapia eparinica. Mantenere un valore di INR pari a 2.0 - 3.0. In caso di pazienti con LLA proseguire con LMWH sino al mantenimento del CVC in situ

- in caso di persistenza dei fattori di rischio (cateteri venosi centrali, trombofilia plasmatica, fibrillazione atriale) sono indicati trattamenti più prolungati.
- La profilassi secondaria a lungo termine può essere anche attuata con LMWH a 100 U/kg/24h s.c. o 50U/Kg/12h e.v.

Monitoraggio della terapia trombolitica

- controllare PT, aPTT, fibrinogeno e TT dopo 4 ore dall'inizio della terapia e successivamente ogni 6-12 ore
- ridurre il dosaggio della terapia trombolitica al 50% se il fibrinogeno < 100 mg % e valutare l'opportunità di somministrazione di crioprecipitati; ricontrollare il dosaggio del fibrinogeno dopo 3 ore e se il fibrinogeno persiste < 100 mg %, considerare la sospensione del trattamento.

Trombosi Venosa

In caso di trombo che occlude la vena:

Diagnosi: Eco-doppler, Angio-RM, Flebografia, TAC spiral, D-Dimero

Terapia di attacco nelle TVP:

UroKinasi

4.400 UI/kg in bolo di
10' seguito da 4.400
UI/kg/h.

r-tPA

0.2 mg/kg/h per 6 h a cicli ripetibili
quotidianamente una volta al giorno.
0.06mg/kg/h recentemente proposto

- iniziare la terapia trombolitica il più precocemente possibile (e comunque non oltre la settima giornata), dopo conferma della diagnosi con Eco-doppler e previa valutazione degli esami di base
- associare sempre terapia eparinica a 15 - 20 U/kg/h dopo bolo 50 U/kg in 5' o terapia con LMWH 100 U/kg/die s.c. x 1 da mantenere 7 - 10 gg

- in caso di trombosi persistente da più di 7 gg, o trombosi non occludente completamente il vaso praticare solo terapia eparinica e successivamente anticoagulante orale o LMWH.
- mantenere la terapia trombolitica per 3 - 5 gg
 - considerare la possibilità di embolia polmonare ed eventualmente eseguire scintigrafia polmonare ventilatoria/perfusoria
 - alla sospensione del trombolitico, iniziare terapia anticoagulante orale embricandola con la terapia eparinica a dose anticoagulante: ripetere un bolo di 50 U/kg e proseguire con 20 - 25 UI/kg/h o proseguire LMWH 100 U/kg/die
 - a INR=2, sospendere l'eparina
 - mantenere la terapia anticoagulante orale per il tempo di persistenza CVC
 - per i pazienti con LLA è raccomandabile proseguire con LMWH per il tempo di persistenza del CVC
 - La profilassi secondaria a lungo termine può essere anche attuata con LMWH a 100 U/kg/24h s.c. o 50U/Kg/12h e.v.
 - in caso di fattori di rischio persistenti (diatesi trombotiche ereditarie), proseguire la terapia anticoagulante orale indefinitivamente.

Controllo in caso di sanguinamento durante terapia trombolitica

Casi lievi eseguire una corretta compressione ed avere a disposizione trombina topica

Casi gravi (perdita di Hb > 2 g/dl, emorragia cerebrale, emorragia interna e tutti i casi a rischio vita per il paziente):

- sospendere il farmaco trombolitico
- infondere PFC alla dose di 10 ml/kg in 2 ore oppure infondere in 15 minuti Fibrinogeno liofilizzato del commercio (100 mg/kg per aumentare l'attività del fibrinogeno di 70 mg %)
- eventualmente somministrare terapia antifibrinolitica (acido epsilon-amino-caproico)

Monitoraggio della terapia trombolitica

- controllare PT, aPTT, fibrinogeno e TT dopo 4 ore dall'inizio della terapia e successivamente ogni 6 - 12 ore
- ridurre il dosaggio della terapia trombolitica al 50% se il fibrinogeno < 100 mg % e valutare l'opportunità di somministrazione di crioprecipitati; ricontrollare il dosaggio del fibrinogeno dopo 3 ore e se il fibrinogeno persiste < 100 mg %, considerare la sospensione del trattamento.

EMBOLIA POLMONARE

Diagnosi : scintigrafia polmonare; Tac spirale-D-Dimero

TERAPIA TROMBOLITICA

	Urokinasi	r-tPA
Bolo	4.400 UI / kg in 10'	0,1-0,2 mg/kg

dosaggio standard:	4.400 UI/ kg / h.	0,05 - 0,3 mg / kg / h *
durata	12-72h	6-72h

* (dosi maggiori, benché già utilizzate, hanno generato manifestazioni emorragiche)

A diagnosi accertata, è considerabile un trattamento diversificato
secondo l'impegno emodinamico:

In assenza di compromissione, emodinamica e/o respiratoria:

iniziare terapia eparinica anticoagulante (bolo di 75-100 U/kg seguito da infusione 20-25 U/kg/h) o LMWH 100 U/Kg s.c. X 2

In presenza di compromissione del circolo:

r-tPA 0.5 mg/kg in bolo seguito da r-tPA 0.5 mg/kg/h per 2 h associando eparina 15-20 U/kg/h dopo un bolo di 50 U/Kg. Al termine dell'infusione del trombolitico iniziare terapia eparinica a dose anticoagulante (bolo 75-100 U/kg ed infusione 20-25 U/kg/h) o LMWH 100 U/gg s.c. x 2 ed associare terapia anticoagulante orale

- sospendere eparina ad INR = 2.0 - 3.0 raggiunto e stabilizzato.
- mantenere terapia anticoagulante orale per 3-6 mesi o indefinitamente in caso di tromboembolismo ricorrente o fattori di rischio
- nei pazienti trattati con farmaci interferenti con il Warfarin (VP16, 6MP) e in pazienti con LLA proseguire con LMWH anche per la profilassi secondaria a lungo termine

Altre complicanze sistemiche

2. Embolia gassosa

Se il CVC rimane "aperto" per diverso tempo, il paziente può andare incontro ad embolia gassosa, dovuto all'aria che vi entra e può essere mortale. Anche se il caso è raro, evitare questa complicazione è fondamentale, chiudendo sempre appropriatamente gli appositi morsetti fissati al segmento esterno del catetere durante le diverse manovre.

Segni e sintomi: improvviso dolore toracico, tachicardia, ipotensione, cianosi.

3. Piastrinopenia da eparina.

I cateteri vascolari centrali a permanenza esterni richiedono lavaggi frequenti con soluzione eparinata. Anche una piccola ma frequente dose di eparina è segnalata come causa di una complicanza grave quale la piastrinopenia immuno-mediata da eparina. L'incidenza di questa complicanza legata all'uso dei cateteri è molto bassa ma deve essere tenuta presente.

4. INFEZIONI

Queste complicanze risultano relativamente frequenti, specie nei soggetti portatori di cateteri parzialmente impiantabili, probabilmente in rapporto al maggior numero di manipolazioni necessarie per la loro gestione quando non in uso. Una corretta manipolazione del catetere può ridurre l'incidenza delle complicanze infettive, ma non può azzerarle. Negli ultimi anni è stato evidenziato come il rischio di infezione diminuisca in seguito alla standardizzazione delle procedure assistenziali eseguite in asepsi da personale esperto. I batteri Gram-positivi, e soprattutto gli stafilococchi coagulasi-negativi, rappresentano la causa più frequente di infezione correlata con un catetere venoso centrale, per lo più a seguito di contaminazione con la flora cutanea del paziente o con le mani dell'operatore. Le infezioni da batteri Gram-negativi, sono meno frequenti rispetto a quelle da Gram-positivi, ma quelle causate da *Enterobacter* sp., *Acinetobacter* sp., *Serratia marcescens* o *Pseudomonas* non aeruginosa sono frequentemente legate ad una non corretta manutenzione del CVC o a contaminazione di soluzioni per infusione endovenosa. Le forme dovute a miceti, e in special modo a *Candida* sp., pur essendo decisamente meno frequenti rappresentano anch'esse un problema non trascurabile ed è possibile derivino anch'esse da contaminazione con la flora cutanea e con le mani, ma l'isolamento di particolari ceppi di *Candida* (*C. parapsilosis*) deve far supporre una correlazione con un'eventuale nutrizione parenterale totale.

Infezione del sito di inserzione e di fuoriuscita del CVC

L'infezione del decorso sottocutaneo del catetere può essere causata da una ferita aperta vicino al luogo di inserzione o più frequentemente dalle manovre non perfettamente asettiche durante l'inserzione e/o la manutenzione del catetere. A volte però, nonostante una perfetta gestione e soprattutto nei pazienti immuno-compromessi, l'infezione appare inevitabile. L'infezione può essere caratterizzata dalla presenza di arrossamento cutaneo, tumefazione, dolore, secrezione sierosa o purulenta all'emergenza

cutanea del catetere, in assenza di un'infezione del torrente circolatorio. Le definizioni ed i quadri clinici sono diversi a seconda della localizzazione dell'infezione rispetto al tragitto del catetere.

Distinguiamo le seguenti possibilità:

Infezione dell'emergenza del CVC

Si definisce infezione dell'emergenza del catetere quella localizzata nel tragitto tra l'emergenza cutanea del catetere stesso e la cuffia di ancoraggio del catetere (o entro 2 centimetri dall'emergenza). Questo tipo di infezione si può verificare, ovviamente, solo nei portatori di cateteri parzialmente impiantabili.

Infezione del tunnel sottocutaneo

Questo tipo di infezione si verifica sia nei cateteri parzialmente impiantabili sia in quelli totalmente impiantabili. Nei cateteri parzialmente impiantabili si definisce infezione del tunnel quella localizzata nel tragitto sottocutaneo che va dalla cuffia di ancoraggio del catetere (o oltre i 2 centimetri dall'emergenza) fino all'ingresso del catetere nella vena.

Nei cateteri totalmente impiantabili, per ovvi motivi di contiguità, l'infezione del tunnel si accompagna ad infezione della "tasca" sottocutanea.

Terapia

La valutazione per la conservazione o la rimozione del catetere stesso deve comprendere l'eziologia, la localizzazione, il tipo di infezione e, il fatto che il paziente abbia ancora necessità della via venosa; se può farne a meno è sempre meglio rimuoverlo. Nel caso di infezione del Port esiste un'indicazione pressoché assoluta alla rimozione, mentre la rimozione dei cateteri esterni dipende:

- ❑ dall'eziologia (generalmente le infezioni da Gram positivi possono essere trattate senza rimuovere il catetere, mentre quelle da Gram negativi e da Candida necessitano, di solito, la rimozione)
- ❑ dal quadro clinico (gli ascessi dell'emergenza estesi al tunnel sottocutaneo devono essere, di solito, drenati ed il catetere ovviamente rimosso)
- ❑ dalla risposta alla terapia

In ogni caso il paziente dovrà essere sottoposto a terapia antibiotica, possibilmente mirata sull'agente causale, per 10-15 giorni. Se il catetere viene conservato è necessario infondere la terapia antibiotica nel catetere stesso.

Ai fini della valutazione della terapia delle infezioni localizzate può essere utile utilizzare uno score clinico (come suggerito dal Centro di Padova):

Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Cute sana, integra, non segni di flogosi	Iperemia < 1 cm al punto di uscita del CVC; \pm fibrina	Iperemia >1 e <2 cm al punto di uscita del CVC; \pm fibrina	Iperemia, secrezione, pus , \pm fibrina

Per la flow-chart operativa si rimanda a Pag. 56

Infezione CVC-correlata

La **sepsi** (microbiologicamente documentata) viene definita dalla presenza di un quadro clinico compatibile con un'infezione e dall'isolamento da emocoltura di un microrganismo patogeno. Nel caso di isolamento di stafilococchi coagulasi-negativi, corinebatteri (escluso *Corynebacterium jeikeium*) o di altri comuni contaminanti cutanei, è convenzione richiedere la positività di almeno due emocolture o l'isolamento dello stesso patogeno contemporaneamente da emocoltura e da un altro sito di infezione clinicamente evidente. La sepsi viene definita polimicrobica in caso di isolamento di più di un patogeno da una singola emocoltura oppure da due emocolture diverse eseguite nelle 24 ore. La sepsi viene invece definita mista in caso di isolamento di un patogeno batterico e di uno micotico da una singola emocoltura o da due emocolture diverse nell'arco di 24 ore. La sepsi, infine, può essere definita come **correlata con il materiale da infusione** in caso di isolamento dello stesso patogeno dal liquido di infusione e da sangue prelevato da vena periferica, in assenza di ogni altra apparente sorgente di infezione.

La correlazione di un episodio setticemico con il CVC può essere posta in modo certo (microbiologico) o presuntivo (clinico).

Si definisce sepsi CVC-correlata una delle seguenti condizioni:

- a) presenza di una conta delle colonie batteriche 10 volte superiore nell'emocoltura prelevata dal catetere rispetto a quella prelevata da vena periferica. Tale correlazione può essere posta soltanto nel caso che si eseguano le due emocolture contemporaneamente e, soprattutto, si impieghino particolari metodi microbiologici (*Isolator*). In mancanza di tali metodiche considerare il tempo di positivizzazione dell'emocoltura (positiva da CVC almeno 2 ore prima di quella da vena periferica);
- b) isolamento dello stesso patogeno (identità che dovrebbe essere in teoria confermata geneticamente) sia da emocoltura, sia dalla punta del catetere rimosso e coltivato con metodiche appropriate;

- c) isolamento dello stesso microrganismo dalle emocolture e dalla coltura del materiale purulento prelevato a livello dell'emergenza del catetere, lungo il tragitto sottocutaneo o dalla tasca del catetere;
- d) isolamento di un microrganismo dalla coltura della punta del catetere (dopo rimozione), in presenza di un quadro clinico compatibile con infezione;
- e) febbre ($>38^{\circ}\text{C}$) con brivido e tremori entro 30'-120' dalla manipolazione del catetere, con eventuale positività dell'emocoltura prelevata al momento dell'accesso febbrile.

In tema di infezione correlata al catetere è bene ricordare che in presenza di febbre è sempre necessario eseguire la prima emocoltura contemporaneamente da CVC e da vena periferica e, in caso di CVC a più vie, da ogni via.

Terapia dell'infezione CVC-correlata

In caso di sospetto di infezione CVC-correlata, dopo l'esecuzione delle emocolture, si consiglia di eseguire una terapia empirica, la cui scelta dovrebbe essere basata sui dati epidemiologici e di resistenza agli antibiotici di ciascun centro. In linea del tutto generale si può consigliare di impiegare inizialmente l'associazione: vancomicina 40 mg/kg (max 2 g) in 2-4 sottodosi e ceftazidime 100 mg/kg (max 6 g) in 3-4 sottodosi e quindi modificare il trattamento in base all'antibiogramma su eventuali patogeni isolati.

In presenza di un quadro clinico caratterizzato da sindrome settica, con febbre, brividi e ipotensione in seguito al lavaggio del catetere è possibile praticare un tentativo di somministrazione sistemica di antibiotici glicopeptidici o beta-lattamici (es. ceftazidime) in infusione continua per 24 ore attraverso il CVC senza scatenare questo quadro clinico. In tal caso si consiglia ad esempio:

- vancomicina 40 mg/Kg/die i.c. 24h ad una concentrazione di 4 mg/ml ($\sim 1000\times \text{MIC}$)
- ceftazidime 100 mg/Kg/die i.c. 24h ad una concentrazione di 5 mg/ml ($\sim 100\times \text{MIC}$)

La gestione dell'infezione correlata al catetere venoso centrale è condizionata dal patogeno in causa, dal tipo di catetere, dalla malattia di base e dall'eventuale associazione con infezione del tunnel/tasca o con complicanze settiche (trombosi, endocardite, osteomielite...).

Le linee guida internazionali prescrivono, in caso di infezione complicata del CVC, la rimozione dello stesso da associare a terapia antibiotica per 4-6 settimane in presenza di trombosi settica o endocardite, 6-8 settimane se osteomielite (vedi tab. 1).

Per le infezioni non complicate le stesse linee guida prescrivono la rimozione del CVC in caso di infezione da *Candida spp.*, germi Gram negativi e *Staphylococcus aureus* (vedi tab. 2). Nel caso di stafilococchi coagulasi-negativi è possibile una terapia parenterale di salvataggio se non si tratti di batteriemie recidivanti.

Alcuni trial, infatti, hanno dimostrato la possibilità di salvare il CVC con terapia sistemica parenterale nel 66% degli episodi ed hanno dimostrato una risposta migliore nelle infezioni da Stafilococchi coagulasi-negativi anche se con un tasso di recidiva entro 12 settimane del 20%.

È comunque possibile eseguire un tentativo di terapia di salvataggio nelle infezioni da Gram positivi in genere, salvo che non siano sostenute da *Bacillus spp.* o *Corynebacterium jeikeium*. Le infezioni da bacilli Gram negativi invece sono difficili da trattare senza rimuovere il catetere, soprattutto se causate da *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Acinetobacter spp.* Le infezioni micotiche e quelle da micobatteri richiedono sempre la rimozione del catetere associata a terapia sistemica.

Allo scopo di sottoporre il lume del CVC ad una concentrazione elevata e prolungata dell'antibiotico, in modo da raggiungere livelli battericidi nel biofilm in cui i germi sono indovati, è stato proposto da alcuni autori l'uso di irrigazione del CVC con concentrazioni elevate di antibiotico (*antibiotic lock*) da lasciare in situ per alcune ore (fino a 24 ore). Sono stati praticati diversi schemi terapeutici, comprendenti l'uso del lock da solo per 14 giorni (con sostituzione giornaliera) oppure il lock notturno per 12 ore associato ad antibiotico terapia per via sistemica.

Sulla base dei dati disponibili di compatibilità antibiotico/eparina e di stabilità degli antibiotici si propone di utilizzare per chiudere il CVC (lock) 3-

5 ml di una soluzione eparinata (con eparina alla concentrazione di 100 U/ml), contenente:

- infezioni da Gram positivi: vancomicina alla concentrazione di 1 mg/ml ogni 24 ore
- infezioni da Gram negativi: ceftazidime alla concentrazione di 2,5 mg/ml ogni 24 ore

In letteratura ed in alcuni centri vengono utilizzati per il lock amikacina da una concentrazione di 1 mg/ml fino a 50 mg/ml e vancomicina fino a 80 mg/ml. Nella nostra esperienza l'associazione di questi farmaci a queste concentrazioni con l'eparina non è consigliabile perché si osserva in vitro immediata precipitazione.

Nelle infezioni da stafilococco a lenta risposta, è stata proposta l'associazione della somministrazione "sistemica" di vancomicina al lock per un periodo di 3 settimane. Questa procedura può essere semplificata (ad esempio 1 settimana di sistemica + lock e 2 di lock), considerando ogni caso singolarmente. Alcuni svantaggi della metodica del lock sono che i tempi di "sterilizzazione" del catetere potrebbero risultare prolungati fino al decimo giorno dall'inizio del trattamento, specie in pazienti con infezioni microbiologicamente resistenti (persistenza di emocolture positive anche in apiressia). Inoltre l'antibiotic lock non è risultato soddisfacente nella gestione delle infezioni dei Port.

In caso di infezione da Candida è stato eseguito lock con anfotericina B alla concentrazione di 2,5 mg/ml 3 volte /die. Questa procedura non è da ritenersi adeguata, in quanto la sepsi da Candida prevede necessariamente la rimozione del CVC, tuttavia può essere presa in considerazione in casi selezionati qualora non sia possibile rimuovere immediatamente il CVC, nell'attesa di farlo comunque il più rapidamente possibile.

Nei casi più favorevoli il paziente dovrebbe ricevere almeno 10-15 giorni di terapia antibiotica, possibilmente mirata al patogeno responsabile dell'infezione. In cateteri con più di una via si consiglia di somministrare gli antibiotici attraverso tutte le vie per evitare l'insuccesso terapeutico a causa del sequestro microbico.

CONCLUSIONE: Indicazioni alla rimozione del CVC

- Le infezioni da bacilli Gram-negativi sono difficili da trattare senza rimuovere il catetere, soprattutto se causate da *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Acinetobacter* spp.
- Le infezioni micotiche e quelle da micobatteri richiedono sempre la rimozione del catetere.
- Situazioni che richiedono in ogni caso la rimozione del catetere sono le infezioni del tunnel o della tasca sottocutanea del Port e la presenza un quadro clinico caratterizzato da sindrome settica, con febbre, brividi e ipotensione in seguito al lavaggio del catetere, attraverso il quale non è possibile neppure infondere antibiotici senza scatenare questo quadro clinico. In caso di infezione del tunnel in cui la rimozione del CVC stesso possa risultare un problema (almeno nell'immediato) si può tentare un approccio terapeutico con infusione continua di antibiotici. Tale modalità di trattamento è risultata aneddoticamente efficace. Le infezioni del catetere tipo Port, specie se localizzate al tunnel o alla tasca, richiedono la rimozione del dispositivo,
- Le infezioni da Gram-positivi in genere si possono trattare senza rimuovere il catetere, salvo che non siano sostenute da *Bacillus* spp o *Corynebacterium jeikeium*

INFEZIONI SISTEMICHE CVC CORRELATE
Rischio elevato



**Infezione / ascesso di tunnel /
tasca del port**



**Trombosi settica, endocardite,
osteomielite, shock...**



**Rimozione del CVC/port
&
AB sistemici
per 10-14 gg**



**Rimozione del CVC/port
&
AB sistemici
per 4-6 settimane
(6-8 settimane se osteomielite)**

INFEZIONI SISTEMICHE CVC CORRELATE

Rischio basso

Rischio intermedio

coagulasi-neg

Stafilococcus aureus

Bacilli Gram-

Candida spp.



AB sistemici per 7 gg + antibiotic lock per 10-14 gg

- **Rimozione CVC**
 - peggioramento clinico
 - batteriemia (persistente-recidivante)

- **Rimozione CVC & Atb sistemici per 10-14 gg**
- **AB sistemici + antibiotic lock per 14 gg se ecocardiogramma negativo**
- **Rimozione CVC**
 - peggioramento clinico
 - batteriemia persistente o recidivante

- **Rimozione CVC & trattamento antifungino per 14 gg dall'ultima emocoltura positiva**

Lettere consigliate

R. Alexander. Vascular access in the cancer patient. J-B.Lippincott Company. Filadelfia. 1994.

BCSh guidelines on the insertion and management of central venous lines. Br. J. Haemat. 1997;98:1041-1047.

Biagi E, Arrigo C, Dell'Orto MG, Balduzzi A, et al Mechanical and infective central venous catheter-related complications: a prospective non-randomized study using Hickman and Groshong catheters in children with hematological malignancies. Support Care Cancer. 1997;5:228-33.

Freytes C.O. Vascular access problems revisited: the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) experience. Support Care Cancer 1998; 6:13-19.

Bow, M.G. Kilpatrick, J.J. Clinch. Totally implantable venous access ports systems for patients receiving chemotherapy for solid tissue malignancies: a randomized controlled clinical trial examining the safety, efficacy, costs and impact on quality of life. J Clin Oncol 1999; 17:1267-1273.

Raad I., Hanna H. Intravascular catheters impregnated with antimicrobial agents: a milestone in the prevention of bloodstream infections. Support Care Cancer 1999; 7:386-390.

Oppenheim B.A., Optimal management of central venous catheter-related infections - What is the evidence? J Infect 2000; 40: 26-30.

Rasero L., Degl'Innocenti M., Mocali M., Alberani F., et al. Comparison of two different time interval protocols for central venous catheter dressing in bone marrow transplant patients: results of a randomized, multicenter study. Haematologica 2000; 85:275-279.

Atti III Congresso Nazionale GAVeCeLT
Roma Ottobre 2001.

Fratino G. Mazzola C., Buffa M Castagnola E. et al. Mechanical complications related to indwelling central venous catheter in pediatric hematology/oncology patients. Pediatric Hematol.Oncol 2001;17:317-324.

La Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2001; 32: 1249-68.

Center for disease control and prevention USA. *Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere*. 2002;9:110-133.

Cesaro S, Corro R, Gamba P, Zanon GF. Is there really a need for anti-coagulant prophylaxis for CVC-related thrombotic complications in pediatric oncological-hematological diseases? *Support Care Cancer*. 2002;10):258-259.

Nucci, E. Anaissie, Should vascular catheter be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 591-599.

Le trombosi venose centrali associate a catetere venoso centrale. Consensus Meeting GAVeCelt- Roma 17 Dicembre 2002.

Capdevilla J.A. How to manage central venous catheter-related sepsis. *Clin Nutrition*. 2002; 21: 195-197.

Bouza E, Burillo A, Munoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 265-74.

Raad I, Hanna HA. Intravascular catheter-related infections. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 871-8.

Vanek VW. The ins and outs of venous access: part II. *Nutr Clin Practice*. 2002;17:142-155.

Fazen-Dorner B, Wenzel C., Berzlanovich A., Sunder-Plassmann G. et al. Central venous catheter pinch-off and fracture: recognition, prevention and management. *Bone Marrow Transplantation* 2003;31:927-930.

Darouiche R: Antimicrobial approach for preventing infections associated with surgical implants. *Clin Infect Disease* 2003;36:1284-1289.

Journeycake JM, Buchanan GR. Thrombotic complications of central venous catheters in children. *Current Opinion Hematol*. 2003;10:369-374.

Fratino G., Molinari AC, Parodi S., Longo S., Saracco P., Castagnola E., Haupt R. Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observation study of 418 devices. *Ann. Oncol*. 2005;16:648-654

Castagnola E., Frattino F., Valera M., Giacchino M., Haupt R., Molinari AC.
Correlation between "malfunctioning events" and catheter-related infections in
pediatric cancer patients bearing tunnelled indwelling central venous
catheter: results of a prospective observational study. Support Care Cancer 2005:
published on line 31 marzo.

Cesaro S., Corro R., Pelosin A., Gamba P., Zadra N., Fusaro F., Pillon M., Cucinato
R., Zampieri C., Magagna L., Cavaliere M., Tridello G., Zanon G., Zanesco L. A
prospective survey on incidence and outcome of Broviac/Hickman catheter-related
complications in pediatric patients affected by hematological and oncological
diseases. Ann. Hematol. 2004;83:183-8.

APPENDICE.

GENERALITÀ SUI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLE TROMBOSI IN ETÀ PEDIATRICA

a cura di ANGELO CLAUDIO MOLINARI E PAOLA SARACCO

La terapia dell'evento trombotico può consistere di trattamento anticoagulante, trombolitico o la combinazione di entrambi. Pochi trials clinici sono stati condotti in modo specifico nei pazienti pediatrici al fine di rendere ottimale l'impiego degli agenti terapeutici disponibili mentre per lo più i dati disponibili sono stati estrapolati dai trials condotti negli adulti. Con la definizione delle differenze nel sistema emostatico e fibrinolitico del bambino rispetto all'adulto, si sono rese necessarie alcune modifiche.

ANTICOAGULANTI

Eparina.

Le due forme di eparina disponibili nella clinica sono l'eparina standard o non frazionata (UH) e l'eparina a basso peso molecolare (LMWH). L'eparina standard aumenta la naturale azione dell'antitrombina ad inattivare la trombina, il fattore Xa e altri fattori attivati, mentre la LMWH aumenta principalmente l'azione dell'AT sul fattore Xa. Nei neonati e nei bambini sotto l'anno sono richieste dosi maggiori di entrambi i tipi di eparina sia per l'aumentata clearance del farmaco che per i livelli circolanti più bassi di AT.

Le complicanze associate all'impiego di eparina standard sono il sanguinamento, l'osteoporosi e la trombocitopenia indotta da eparina (HIT); quest'ultima sebbene meno severa, sembra presentare incidenza simile a quella riportata nell'adulto (2.3%). La LMWH da studi condotti negli adulti sembra presentare meno rischio di HIT e osteoporosi; inoltre altri vantaggi derivanti dalla sua più stabile farmacodinamica, quali maggior uniformità di dosaggio, necessità di monitoraggio meno frequente e dosaggio giornaliero di 2 somministrazioni, ne hanno reso appetibile l'impiego in pediatria.

UTILIZZO DELL'EPARINA NON FRAZIONATA

- la durata media del trattamento è di 5 – 10 gg. In caso di TVP, TA, EP.
 - ◊ dose di attacco: 75 – 100 UI / kg in bolo in 10 minuti
 - ◊ dose di mantenimento: 20 - 25 UI / kg / h
- nel bambino di età < 1 anno utilizzare i dosaggi massimi (dose di attacco 100 UI / kg, dose di mantenimento 28-25 UI / kg / h)
- controllare l'aPTT 4 ore dopo l'inizio della terapia e successivamente, a valori stabilizzati, ogni 8 – 12 ore
- diluire l'eparina in S.F. o S.G. 5% e cambiare la soluzione ogni 24 ore.

Controllo delle complicanze emorragiche

In caso di sanguinamento lieve:	In caso di sanguinamento grave
eeguire una corretta compressione	1. sospendere la somministrazione di eparina 2. neutralizzare con portamina

TERAPIA EPARINICA A BASSE DOSI

- dose d'attacco 50 UI/Kg in bolo in 10'
- dose di mantenimento 15-20 UI/kg/h

Monitoraggio: l'a PTT dovrebbe rimanere entro 1,5 volte il basale

NB: Applicando questo schema è necessario, in presenza di rischio emorragico, evitare somministrazioni aggiuntive di eparina (es. in occasione di lavaggio vie venose e CVC).

TERAPIA EPARINICA A DOSE PROFILATTICA

5 - 10 UI / kg / h, senza bolo iniziale.

Nel neonato a termine oltre il primo mese di vita e nel bambino entro il primo anno usare 10 U/Kg/h

A questi dosaggi i test di coagulazione non sono alterati e i rischi di emorragia sono praticamente nulli.

NB: in caso di sepsi l'eparina è controindicata!

UTILIZZO DELLA ENOXAPARINA (LMWH) (NB . in campo pediatrico le esperienze si riferiscono essenzialmente alla Enoxaparina e Reviparina)

dose terapeutica (in sostituzione di anticoagulazione con eparina standard):

120 U / kg / dose due volte al di nei bambini di età < 2 mesi

100 U / kg / dose due volte al di nei bambini di età > 2 mesi

dose profilattica:

75 U/ kg/ dose per due volte al di nei bambini di età < 2 mesi

50 / kg / dose per due volte al di nei bambini di età > 2 mesi

oppure 100 U/Kg / dose una volta al di (esperienza dei Centri AIEOP)

CONTROLLI

Per approfondire l'adeguatezza del trattamento è utile determinare il livello di inibizione del FX attivato (anti Xa):

valori terapeutici: 0,5 – 1 U / ml valori profilattici: 0,2 – 0,4 U / ml

se i valori si discostano dai desiderati, aumentare o diminuire la dose di somministrazione del 10 – 20 % (non utilizzare a tale scopo prelievi ottenuti da vie venose contaminate da eparina)

NB: il dosaggio dell'anti- Xa va eseguito 4-6 ore dopo la dose.

Anti XaU/ml	Attesa per dose successiva	Modifiche dose	Successiva misurazione Xa
<0.35	--	+25%	4h dopo dose successiva
0.35-0.49	--	+10	4h dopo dose successiva
0.5-1.0	--	--	24h dopo, quindi 7 gg e 30 gg
1.1-1.5	--	-20%	Prima della prossima dose
1.6-2.0	3 h	-30%	Prima della prossima dose
>2.0	Finchè Xa = 0.5 U/ml	-40%	Prima della prossima dose

ANTITROMBINA III ED EPARINA:

Per una corretta efficacia della terapia eparinica, particolare importanza riveste la determinazione dell'attività dell'AT III del ricevente:

- mantenere valori di AT III > 50%
- se AT III < 50 % , infondere AT III. Ripetere ogni 12 h se necessario

*Unità di AT III da trasfondere = (AT III voluta - AT III attuale) x Peso in Kg.
(1 U / kg ev aumenta l'attività plasmatica dell' 1% circa).*

NEUTRALIZZAZIONE DELL'EPARINA CON PROTAMINA

Schema da utilizzare per calcolare la dose di protamina in caso di infusione continua di eparina

- calcolare la quota oraria infusa (quota oraria = totale giornaliero di eparina in U / 24h)
- neutralizzare la presunta quota di eparina residua corrispondente alla dose infusa nelle ultime due ore, utilizzando **protamina cloridrato o solfato in rapporto 1mg/100 U** di eparina.
- dose max di protamina utilizzabile: 50 mg
- concentrazione della soluzione da iniettare: 10 mg/ml
- velocità max di infusione della protamina: 5 mg/min (per il pericolo di collasso cardiocircolatorio, crisi di ipertensione polmonare, crisi anafilattiche specialmente in pazienti allergici ai pesci)
- verificare la normalizzazione dell' aPTT dopo 15 minuti dal termine dell'infusione di protamina.

Anticoagulanti orali.

Il warfarin e gli altri anticoagulanti orali, in qualità di antagonisti della vitamina K interferiscono con la carbossilazione dei fattori K dipendenti determinando una minore attività plasmatica di questi fattori ed un decremento del potenziale di generare trombina. Tipicamente la dose ottimale per unità di peso corporeo è inversamente proporzionale all'età del paziente. Il monitoraggio si basa sul prolungamento del tempo di protrombina (PT), usando l'INR standardizzato. A seconda della situazione clinica il target varia da INR 2-3 per la maggior parte dei casi a quello di 2.5-3.5 per pazienti con valvole meccaniche.

Gli effetti collaterali includono emorragia, teratogenesi e demineralizzazione ossea. Mancano studi su ampie casistiche pediatriche per il confronto con gli adulti: comunque dai pochi studi pubblicati sembra confermato l'effetto degli anticoagulanti orali sul deposito di osteocalcina e rischio di ridotta densità minerale ossea nei bambini dopo terapia a lungo termine, mentre l'incidenza di sanguinamento severo è sovrapponibile a quella osservata negli adulti (1% per anno).

L'impiego degli anticoagulanti orali nei pazienti pediatrici è risultato problematico, specialmente nei bambini piccoli, con difficoltà a mantenere livelli terapeutici stabili. Questo non solo per la formulazione in pastiglie e relativa difficoltà di assunzione, ma per la notevole variabilità di assunzione di vitamina K con la dieta, per i relativamente bassi livelli di fattori K dipendenti e per la frequente concomitanza di condizioni mediche e relative terapie farmacologiche interferenti con l'azione degli anticoagulanti.

TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE CON ANTAGONISTI DELLA VIT K

DOSAGGIO DI ATTACCO

- nei bambini > 1 anno la dose di attacco è 0.2 mg / kg / die in unica somministrazione per il primo giorno; per i giorni dal II al IV basarsi sul valore dell'INR determinato quotidianamente
- in caso di disfunzione epatica o di INR basale > 1,2 ridurre la dose d'attacco a 0,1 mg/kg/die
- nei bambini di età < 1 anno possono rendersi necessari dosaggi lievemente superiori.
- il tempo di carico è mediamente di 48 - 72 h; il tempo di stabilizzazione tra 3 e 5 gg

SCHEMA DI MODULAZIONE DELLA TERAPIA DAL III° GIORNO
(esempio di paziente con INR target compreso fra 2.0-3.0)

valore INR	dose da somministrare nei gg successivi al II, espressa in % della dose giornaliera dei primi 2 gg
< 1,5	ripetere la dose di attacco
1,5 - 1,9	75%
2,0 - 3,0	50%
3,1 - 3,5	25%
> 3,5	sospensione fino ad INR \leq 3,5 ; a INR \leq 3,5 riprendere a dose = al 50% della precedente

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE A LUNGO TERMINE

- Dieci giorni dopo l'inizio della terapia con antagonisti della Vit K, è necessario verificare se il valore dell'INR si è mantenuto nel range prefissato. In caso di stabilità, passare a controlli settimanali per un mese e poi, ottenuta la stabilità dell'INR, gradualmente a controlli mensili.
- Determinare il valore dell'INR 7 gg dopo eventuali modifiche.

SCHEMA DI MODULAZIONE DELLA TERAPIA A LUNGO TERMINE
(esempio di paziente con INR target compreso fra 2.0-3.0)

INR	Dose del farmaco
1.1- 1.4	Aumentare del 20%
1.5 - 1.9	aumentare del 10%
2.0 - 3.0	non modificare
3.1 - 4.0	ridurre del 10 %
4.1- 4.5	ridurre del 20%
> 4.5*	sospendere finché INR < 3.5 poi riprendere con dose ridotta del 25 %

TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DURANTE TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

Emorragia medio-lieve (perdita di Hb < 2 g/dl) con INR nel range terapeutico:	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere anticoagulante solo dopo aver ricercato attentamente possibili patologie locali
<u>In caso di persistenza dell'emorragia:</u>	<ul style="list-style-type: none"> • trasfondere plasma fresco congelato 10-20 ml/kg in 3-4 ore • somministrare basse dosi di Vit K
Emorragia medio lieve con INR >4.5	<ul style="list-style-type: none"> • sospendere il farmaco anticoagulante • monitorare l'emocromocitometrico
<u>In caso di persistenza dell'emorragia:</u>	<ul style="list-style-type: none"> • trasfondere plasma fresco congelato 10-20 ml/kg in 3-4 ore • somministrare basse dosi di Vit K
Emorragia potenzialmente letale (SNC, retroperitoneale, digestiva) con qualsiasi INR:	<ul style="list-style-type: none"> • sospendere il farmaco anticoagulante • somministrare plasma fresco congelato: 10 –20 ml / kg in 3-4 ore. • solo se il plasma è inefficace, somministrare complessi protrombinici liofilizzati del commercio (50 U / kg) e fattore VII liofilizzato del commercio (50 U / kg). Questi prodotti hanno un elevato rischio trombotico.

TROMBOLITICI

Gli agenti trombolitici agiscono convertendo il plasminogeno endogeno in plasmina che a sua volta lisa il coagulo di fibrina. I due principali trombolitici in uso sono l'**urokinasi (UK)** e l'attivatore tissutale del plasminogeno (**tPA**). Negli USA il tPA è l'agente di scelta in età pediatrica, a causa delle riserve sollevate dalla FDA sulle procedure di produzione dell'UK. La principale complicanza della terapia trombolitica è il sanguinamento, con un'incidenza che varia nelle casistiche pediatriche dallo 0 al 39% e il cui rischio è dose correlato. Purtroppo gli ampi studi richiesti per determinare il minimo dosaggio efficace non sono stati eseguiti ed è stata impiegata una varietà estrema di regimi di dosaggio, a partire da velocità infusionali di oltre 0.5 mg/kg/h a quelle riportate in recenti esperienze e risultate sia efficaci sia prive di rischio (0.01 mg/kg /h per terapia locale CVC- diretta e 0.03 mg/kg/h per terapia sistemica). Un ulteriore suggerimento emerso dalla pratica recente è quello di associare in concomitanza basse dosi di eparina per prevenire la progressione del coagulo e sopprimere l'azione procoagulante della trombina esposta durante la lisi del coagulo; tale pratica non è risultata associata a rischio aumentato di sanguinamento.

CONTROLLO IN CASO DI SANGUINAMENTO DURANTE TERAPIA TROMBOLITICA

Nei casi lievi (il sanguinamento non richiede di trasfondere il paziente) eseguire una corretta compressione ed avere a disposizione trombina topica

Nei casi gravi (il sanguinamento richiede di trasfondere il paziente)

- sospendere il farmaco trombolitico
- infondere PFC alla dose di 10 ml / kg in 2 ore oppure infondere in 15 minuti Fibrinogeno liofilizzato del commercio (100 mg / kg per aumentare l'attività del fibrinogeno di 70 mg%) eventualmente somministrare terapia antifibrinolitica (acido Epsilon-ammino-caproico o Tranexamico, 10 mg/kg)

ALTRI AGENTI

Aspirina.

L'aspirina agisce sia come agente anti-infiammatorio sia come anti-aggregante piastrinico, entrambi gli effetti potenzialmente riducenti il rischio di alcuni eventi trombotici. Il trattamento con aspirina nei bambini con malattia di Kawasaki è standard. Per il resto l'aspirina è esclusivamente impiegata in profilassi.

L'uso profilattico è ormai raccomandato nei bambini con shunts Blalock-Taussig, e dopo la procedura di Fontan; inoltre è stato suggerito l'uso di basse dosi di aspirina (5 mg/kg) come profilassi secondaria dello stroke ischemico, ma la sua efficacia non è stata dimostrata nella popolazione pediatrica.

Irudina analoghi e Argatroban.

Indicazioni all'uso di agenti antitrombinici, in particolare irudina analoghi (irudina, lepirudina) e l'inibitore del sito attivo trombinico argatroban, sono state stabilite negli adulti e riguardano in particolare il trattamento della HIT e della HIT con trombosi (HITT). L'emivita di questi agenti è breve (meno di 90 minuti) e non esiste antidoto all'azione anticoagulante. Non sono ancora disponibili raccomandazioni evidence-based per l'uso in pediatria.

Lecture consigliate

Andrew M., Marzinotto V., Brooker L.A., et al.: Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thrombosis and Haemostasis* 1994; 71: 265-9.

Andrew M., Marzinotto V., Pencharz P., et al.: A cross - sectional study of catheter - related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. *J Pediatr* 1995; 126:358-63

Andrew M , Marzinotto V., Massicotte P., et al.: Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatric Research* 1994; 35:78-83.

Andrew M, Monagle PT and Brooker LA editors: *Thromboembolic Complications during Infancy and Childhood*. B.C.Decker Inc, Hamilton, 2000

David M., Andrew M.: Venous thromboembolic complications in children. *J Pediatr* 1993;123:337-346.

Dillon P.W., Fox P.S., Berg C.J., Cardella J.F., Krummel T.M.: Recombinant tissue Plasminogen Activator for neonatal and Pediatric Vascular Thrombolytic Therapy. *J.Pediatr.Surg.* 1993; 28:1264-1269

Evans D., Rowlands M., Poller L.: Survey of oral anticoagulant treatment in children. *J Clin Pathol* 1992;45:707-8.

Hathaway W.E.: Safety of heparin use in the premature infant. *J Pediatr* 1997;131:337-8

Hirsh J., Siragusa S., Cosmi B., Ginsberg J.S.: Low molecular weight heparin (LMWH) in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis* 1995; 74:360-63.

Kakkar V.V.: Effectiveness and safety of low molecular weight heparins (LMWH) in the prevention of venous thromboembolism(VTE). *Thrombosis and Haemostasis* 1995;74:364-68.

Leaker M., Massicotte P., Brooker L.A., Andrew M.: Thrombolytic therapy in pediatric patients : a comparative review of the literature. *Thrombosis and Haemostasis* 1996; 76:132-4.

- Levy M., Benson L.N., Burrows P.E., Bentur Y., Strong D.K., Smith J., Johnson D., M, thromboembolism in infants and children. *J.Pediatr.* 1991;118: 467-471
- Manco-Johnson MJ, Nuss R, Hays et al : Combined thrombolytic and anticoagulant therapy for venous rhombosis in children *J Pediatrics* 2000;136:446-53.
- Massicotte P., Adams M., Marzinotto V., Brooker L.A., Andrew M.: Low Molecular Weight Heparin in children with thrombotic disease: a dose finding study.. *J Pediatr* 1996;128:313-8.
- Michelson A.D., Bovill E., Andrew M.:Antithrombotic Therapy in Children. *Chest* 1995;108:supplemento del 4 ottobre 1995 pg 506-522
- Monagle P, Michelson AD, Bovill E Andrew M: Antithrombotic therapy in children *Chest* 2001;119(1Suppl):344s-70s.
- Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N.: Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost.* 2001;86:464-74.
- Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., Andrew M.: Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;316:969-975
- Revel-Vilk S, Massicotte P: Thromboembolic diseases of childhood. *Blood Rev* 2003 ;17:1-6
- Rodenhuis S., van't Hek L.G.F.M., Vlasveld L.T., Kroger R., Dubbelman R., van Tol R.G.L.: Central venous catheter associated thrombosis of major veins: thrombolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator. *Thorax* 1993; 48:558 - 559
- Rutkowskj D.: Treatment of central venous catheter occlusion with ethanol and hydrochloric acid. *J Parenter Enter Nutr* 1995;19:416-8
- Samama M.M.: la terapia trombolitica nelle indicazioni non usuali. In: *Trombolisi Yearbook 1998*, Excerpta medica, Milano, 1997
- Wang M, Hays T, Nuss R et al : Dose finding for tissue plasminogen activator (TPA) thrombolysis in children *Thromb haemost* 2001, supplement 1: p824.
- Wang M, Hays T Balasov V et al Low dose tPA thrombolysis in children *J Ped Hematol. Oncol* 2003;25:379-806
- Wiernikowski JT, Crowther M, Clase CM, Ingram A, Andrew M, Chan AK.Stability and sterility of recombinant tissue plasminogen activator at -30 degrees C. *Lancet.* 2000;355:2221-2.